

Bibliographic Information

Process for preparation of 3-hydroxy-3-(2-thienyl)propionamide derivatives. Takehara, Jun; Qu, Jingping; Kanno, Kazuaki; Kawabata, Hiroshi; Dekishima, Yasumasa; Ueda, Makoto; Endo, Kyoko; Murakami, Takeshi; Sasaki, Tomoko; Uehara, Hisatoshi; Matsumoto, Youichi; Suzuki, Shihomi. (Mitsubishi Chemical Corporation, Japan). PCT Int. Appl. (2003), 102 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2003078418 A1 20030925 Designated States W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM. Designated States RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, ML, MR, NE, SN, TD, TG. Patent written in Japanese. Application: WO 2003-JP3170 20030317. Priority: JP 2002-76168 20020319; JP 2002-129140 20020430; JP 2002-141145 20020516; JP 2002-227401 20020805; JP 2002-227402 20020805; JP 2002-228495 20020806; JP 2002-267617 20020913; JP 2002-317857 20021031. CAN 139:261165 AN 2003:757695 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

<u>Patent No.</u> <u>No.</u>	<u>Kind</u> <u>Date</u>	<u>Date</u>	<u>Application</u>
WO 2003078418 2003-JP3170	A1 20030317	20030925	WO
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM			
RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG			
JP 2003335732 2002-141145	A2 20020516	20031128	JP
JP 2004067559 2002-227401	A2 20020805	20040304	JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

JP 2004067560 2002-227402	A2 20020805	20040304	JP
JP 2004067577 2002-228495	A2 20020806	20040304	JP
JP 2003342275 2002-317857	A2 20021031	20031203	JP
JP 2004155756 2003-102914	A2 20030407	20040603	JP

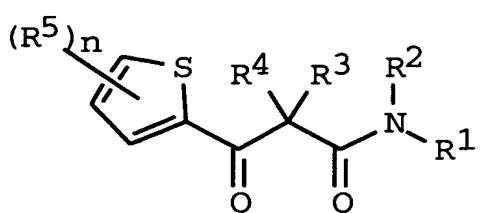
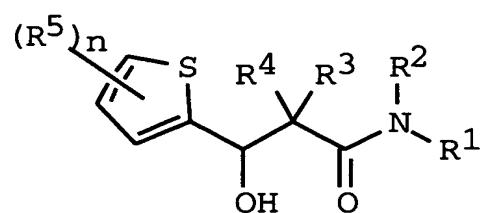
Priority Application

JP 2002-76168	A	20020319
JP 2002-129140	A	20020430
JP 2002-141145	A	20020516
JP 2002-227401	A	20020805
JP 2002-227402	A	20020805
JP 2002-228495	A	20020806
JP 2002-267617	A	20020913
JP 2002-317857	A	20021031

Abstract

This invention pertains to a method for producing 3-oxo-3-(2-thienyl)propionamides with general formula of I [wherein R1 and R2 = independently H, alkyl, aryl, or aralkyl; R3 and R4 = independently H or alkyl; or R3 and R4 together form a ring with the nitrogen atom attached; R5 = halo, NO₂, OH, (un)substituted alkyl, aryl, or alkoxy; n = 0-3] and a process for industrially producing optically active 3-amino-1-(2-thienyl)-1-propanol derivs. with general formula of II at low cost from the propionamides in high yields with high optical purity. The process comprises subjecting a β -ketocarbonyl compd. having a thiophene ring to asym. redn. either in the presence of a catalyst comprising a compd. of a Group 8 or 9 metal of the Periodic Table (e.g., ruthenium compd.) and an asym. ligand (e.g., diphenylethylenediamine deriv.) or using cells of a microorganism. Thus, 2-acetylthiophene was treated with NaH in THF, followed by the addn. of di-Et carbonate to give 3-oxo-3-(2-thienyl)propionic acid Et ester (74%). The ester was treated with HCO₂H in DMF in the presence of SS-TsDPEN and Et₃N to provide (S)-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propionic acid Et ester (94%) with 97.5% e.e. The chiral ester was treated with MeNH₂ in MeOH to afford (S)-3-hydroxy-N-methyl-3-(2-thienyl)propionamide (93%) with 99% e.e.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**I****II**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2003年9月25日 (25.09.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/078418 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 333/24, 333/20, C12P 17/00, B01J 31/18, C07B 53/00

(21)国際出願番号: PCT/JP03/03170

(22)国際出願日: 2003年3月17日 (17.03.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
 特願2002-76168 2002年3月19日 (19.03.2002) JP
 特願2002-129140 2002年4月30日 (30.04.2002) JP
 特願2002-141145 2002年5月16日 (16.05.2002) JP
 特願2002-227401 2002年8月5日 (05.08.2002) JP
 特願2002-227402 2002年8月5日 (05.08.2002) JP
 特願2002-228495 2002年8月6日 (06.08.2002) JP
 特願2002-267617 2002年9月13日 (13.09.2002) JP
 特願2002-317857 2002年10月31日 (31.10.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 竹原潤 (TAKEHARA,Jun) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 曲景平 (QU,Jingping) [CN/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志

田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 菅野和明 (KANNO,Kazuaki) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 川端潤 (KAWABATA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 出来島康方 (DEKISHIMA,Yasumasa) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 上田誠 (UEDA,Makoto) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 遠藤恭子 (ENDO,Kyoko) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 邑上健 (MURAKAMI,Takeshi) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 佐々木智子 (SASAKI,Tomoko) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 上原久俊 (UEHARA,Hisatoshi) [JP/JP]; 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社内 Kanagawa (JP). 松本陽一 (MATSUMOTO,Youichi) [JP/JP]; 〒224-0061 神奈川県横浜市都筑区大丸16-8-103 Kanagawa (JP). 鈴木志穂美 (SUZUKI,Shihomi) [JP/JP]; 〒227-0033 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町188-205 Kanagawa (JP).

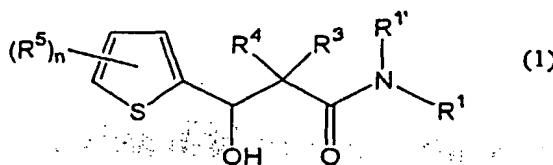
(74)代理人: 小栗昌平, 外 (OGURI,Shohei et al.); 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54)Title: 3-HYDROXY-3-(2-THIENYL)PROPIONAMIDE COMPOUND, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND PROCESS FOR PRODUCING 3-AMINO-1-(2-THIENYL)-1-PROPANOL COMPOUND THEREFROM

(54)発明の名称: 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド類及びその製造方法、並びに、それを用いた3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法



WO 03/078418 A1 comprising a compound of a Group 8 or 9 metal of the Periodic Table (e.g., ruthenium compound) and an asymmetric ligand represented by a specific optically active diamine derivative (e.g., diphenylethylenediamine derivative) or using cells of a microorganism, a product of treatment of the cells, etc. According to need, the product of the asymmetric reduction is subjected to ester group amidation and then amide group reduction. Thus, a 3-amino-1-(2-thienyl)-1-propanol compound is obtained.

(57)Abstract: A 3-hydroxy-3-(2-thienyl)propionamide compound represented by the following general formula (1), which is useful as an intermediate for medicines, etc.; and a process for industrially producing at low cost an optically active 3-amino-1-(2-thienyl)-1-propanol compound from the propionamide compound in a high reaction yield and high optical yield. The process comprises subjecting a β -ketocarbonyl compound having a thiophene ring to asymmetric reduction either in the presence of a catalyst

[続葉有]



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

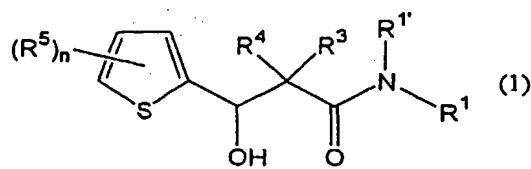
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明の課題は、医薬等の合成中間体として有用な下記一般式 (1) の 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - チエニル) プロピオンアミド類及びそれを用いた光学活性な 3 - アミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノール類を、高い反応収率、高い光学収率、かつ工業的に安価で得る方法を提供する。

本発明は、チオフェン環を有する β ケトカルボニル化合物を、周期律表第 8 族又は第 9 族金属化合物（例えばルテニウム化合物）及び特定の光学活性ジアミン誘導体で表される不斉配位子（例えば、ジフェニルエチレンジアミン誘導体）より構成される触媒の存在下、又は、微生物の菌体、該菌体処理物等を用いて不斉還元を行い、必要に応じてエステル基のアミド化を行った後、アミド基の還元を行うことにより、3 - アミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノール類を得る。



明細書

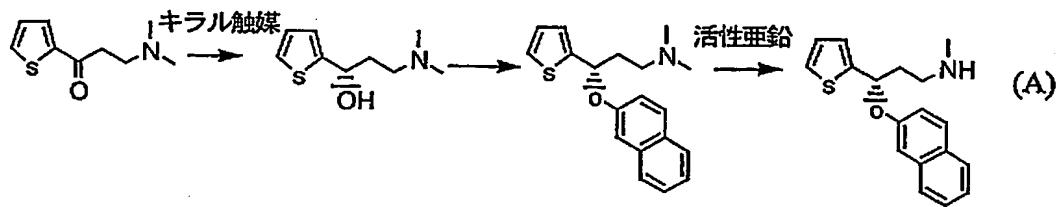
3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド類及びその製造方法、並びに、それを用いた3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法

<技術分野>

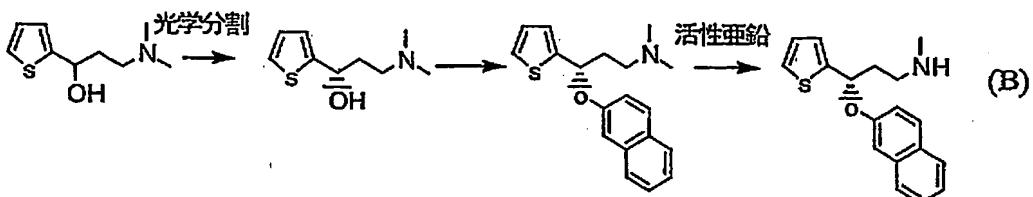
本発明は、チオフェン環を有する光学活性な γ -ヒドロキシアルキルアミン類、具体的には3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造中間体として有用な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド類及びその製造方法、並びにそれを用いた光学活性な3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法に関する。チオフェン環を有する光学活性な γ -ヒドロキシアルキルアミン誘導体は、医薬品や農薬に用いられるような生理活性又は薬理活性成分として有用な物質である。

<背景技術>

光学活性3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール誘導体の製造方法としては1) Tetrahedron Letters, p. 7101 (1990) または特開平4-226948号公報記載の下記反応式(A)のようにN, N-ジメチルアミノケトン誘導体を不斉還元した後ヒドロキシ基を保護してから脱メチル化する方法、



2)特許登録第2549681号公報記載の下記反応式(B)のようにN, N-ジメチルアミノアルコール誘導体を光学分割した後にヒドロキシ基を保護して脱メチル化する方法が知られている。



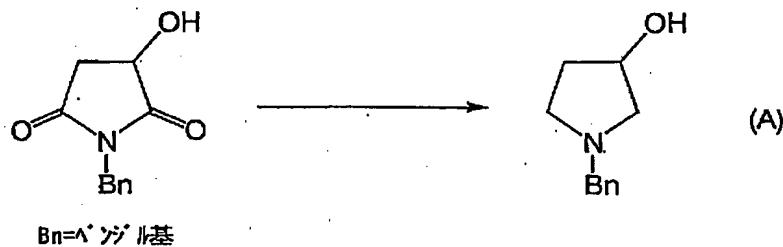
しかしながら、1)の方法では光学活性配位子が高価でかつ光学収率が約85%と低いものであり、2)の方法では光学分割するため基質の半分を無駄にするものであった。さらに1)及び2)ともに脱メチル化工程において活性亜鉛を使用するため試薬調製が煩雑で、反応後の金属残さの除去などが必要な上、チオフェン環の α 位にあるフリーヒドロキシ基はラセミ化しやすくヒドロキシ基の保護が必要であるなどプロセス上煩雑であること等の難点があり、より安価で簡便な製造法の出現が望まれていた。

また、チオフェン環を有する β ケトカルボニル化合物を不斉還元する別の方法としては、Ru-光学活性ホスフィン錯体を触媒とする方法 (J. Organometallic Chem. 567, 163 (1998)、Tetrahedron Lett., 36, 4801 (1995)、C. R. Acad. Sci. Paris, t. 2, Serie IIC, 175 (1999)、Tetrahedron, 57, 2563 (2001) が知られているが、これらは光学収率が不十分であり、工業的製造においては多くの問題が残されていた。

さらに、微生物を用いてカルボニル基を不斉還元する方法については、各種研究がなされているものの、チオフェン環に隣接する位置に存在するカルボニル基を不斉還元する方法としては、2, 5-ジアセチルチオフェンをパン酵母を用いて還元する方法 (Tetrahedron Asymmetry (1997) 8, 3467) やトリフルオロメチル-(2-チエニル)ケトンをGeotrichum candidumを用いて還元する方法 (Tetrahedron (1998) 54, 8393) が知られているのみであり、光学活性3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体については従来は不斉触媒を用いた化学合成法による製造が行われているのみであった。

加えて、ヒドロキシアルキルアミド類のカルボニル基を還元してヒドロキシア

ルキルアミン類へ変換するに当たって、アルミニウム系還元剤を用いた例としては、反応式（A）



に示すような環状イミドをナトリウムビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムハイドライド（Red-A1（登録商標））により還元し、反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液でアルミニウム系還元剤を不活性化した後にトルエンで抽出を行い目的物を得る方法が知られている（特開平10-168058号公報参照）。

また、ボラン系の還元剤を用いた例としては、環状アミドをボランジメチルスルフィド錯体を用いて還元し、反応終了後、反応系中に存在しているホウ素-アミン錯体を分解するために、5M塩酸水溶液を加えて加熱還流し、錯体を分解して目的のヒドロキシアルキルアミンを単離する方法が知られている（*Tetrahedron Asymmetry Vol. 5, No. 1, 119, (1994)*）。

しかしながら、前者の方法では、本発明者らが同様の操作でヒドロキシアルキルアミン類を単離したところ、生成物であるヒドロキシアルキルアミンにアルミニウム系還元剤由来のアルミニウムが多量に混入することが分かった。アルミニウムは、アルツハイマー病の原因の恐れがあると言う説もあり、医農薬中間体として用いられる化合物には、できるだけその混入量を減らすのが好ましいと考えられる。

また、後者の方法では、高濃度のハロゲン化水素酸を用いて、加熱還流しているため、酸性条件下でラセミ化や脱水反応が起こる恐れのある基質には適用できないという難点がある上、反応器の腐食を引き起こす可能性あるため、工業的に好ましくない。そのため、より穏やかな反応条件を用いた工業的に有用な製造方法が望まれる。

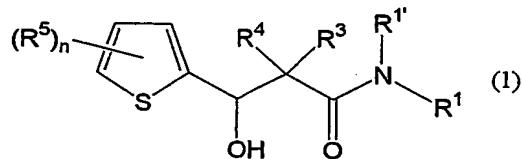
本発明の目的は、光学活性な γ -ヒドロキシアルキルアミン類、具体的には3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を工業的に簡便、且つ、効率的に製造する方法を提供することにある。

<発明の開示>

本発明者らは上記課題を解決するために銳意検討した結果、新規化合物である3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド類が、特定の配位子を用いた金属触媒を用いた不斉還元又は微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いたカルボニル基の不斉還元反応により容易に製造することができ、且つ、該アミド類からさらにカルボニル基の還元反応に処すことにより、光学活性な3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を工業的に得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

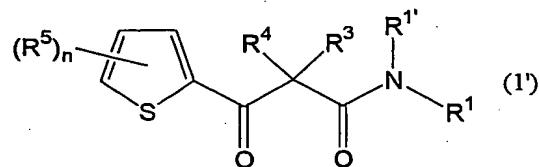
すなわち本発明の要旨は、以下の通りである。

1. 下記一般式(1)

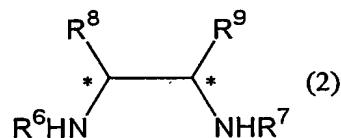


(式中、R¹及びR^{1'}は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基を示し（ここで、R³とR⁴が一体となって炭素環を形成しても良い）、R⁵は、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアルコキシ基を示し、nは0～3の整数を示す。）で表される3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド。

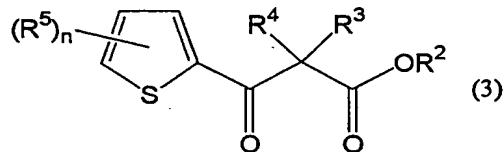
2, 下記一般式 (1')



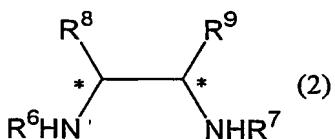
(式中、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは、前記と同義である。)で表される β ケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び下記一般式(2)



(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アシル基、カルバモイル基、チオアシル基、チオカルバモイル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示し、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。ここで、 R^8 と R^9 は互いに結合し環を形成してもよい。また、*は不斉炭素を示す。)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下で不斉還元するか、若しくは、下記一般式(3)

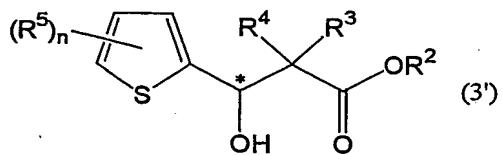


(式中、 R^2 は、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは、前記と同義である。)で表される β ケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び下記一般式(2)



(式中、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アシル基、カルバモイル基、チオアシル基、チオカルバモイル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示し、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。ここで、R⁸とR⁹は互いに結合し環を形成しても良い。また、*は不斉炭素を示す。)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下、もしくは、カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いて、不斉還元した後に、R¹R^{1'}NH (R¹及びR^{1'}は前記と同義である。)で表されるアミン類と反応させ、アミド化することを特徴とする上記3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの製造方法。

3, 下記一般式(3')



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵及びnは前記と同義である。また、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドのカルボニル基を還元し、光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を製造する方法であって、還元反応終了後の処理をpH 4以上で行うことを特徴

とする光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法。

5, 不純物アルミニウム含有量が、0.001 ppm~500 ppmの範囲内であることを特徴とする3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類。

6, 光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類をさらに水酸基の保護反応に供することを特徴とする光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール誘導体の製造方法。

<図面の簡単な説明>

図1は、3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルのラセミ体をHPLCで分析した結果である。横軸は保持時間(分)、縦軸は信号強度(mV)を示す。

図2は、菌体反応により生成した(S)-体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルをHPLCで分取したものを、再度HPLCにより分析した結果である。横軸は保持時間(分)、縦軸は信号強度(mV)を示す。

図3は、菌体反応により生成した(S)-体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルをHPLCで分取したものを、NMRにより分析した結果である。

図4は、3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドのラセミ体をHPLCで分析した結果である。横軸は保持時間(分)を示す。

図5は、不斉還元反応により生成した(S)-体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルをアミド化して得られた(S)-体の3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドをHPLCで分析した結果である。

図6は不斉還元反応により生成した(S)-体の3-ヒドロシキ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルをアミド化して得られた(S)-体の3-ヒドロ

キシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドを、NMRにより分析した結果である。

<発明を実施するための最良の形態>

以下本発明につき、詳細に説明する。

A) 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド

本発明の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドは、新規化合物であり、且つ、該化合物から医薬品や農薬に用いられるような生理活性又は薬理活性成分として有用な物質である光学活性な3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール誘導体を簡便に製造することができるものである。

本発明の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドとしては、分子量が通常1000以下、好ましくは750以下、より好ましくは500以下のものが挙げられる。

上記一般式(1)中、R¹及びR^{1'}は、それぞれ独立して、水素原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ターシャリーブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ターシャリーペンチル基、イソアミル基、n-ヘキシル基等の炭素数1～8の直鎖、分岐鎖、環状アルキル基；フェニル基、メシチル基、ナフチル基等アリール基；又は、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基等のアラルキル基を示す。このうちアルキル基として好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～4のアルキル基、さらに好ましくはメチル基又はエチル基であり、アリール基として好ましくは炭素数6～10のアリール基、より好ましくはフェニル基であり、アラルキル基として好ましくは炭素数7～16のものであり、より好ましくはベンジル基である。

特には、R¹及びR^{1'}のいずれか一方が水素原子であり、他方が、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基又はベンジル基のものが好ましく、より好ましくはR¹及びR^{1'}のいずれか一方が水素原子であり、他方が炭素数1～4のアルキル

基のものである。

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基を示す。上記アルキル基としては、上述の R^1 及び $R^{1'}$ の説明の項であげたのと同様のものが挙げられる。また、 R^3 と R^4 が一体となって、エチレン基又はプロピレン基、1, 3-ジメチルプロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等を形成し、これらの基が結合している炭素原子と一緒にになって炭素環を形成していても良い。このうち好ましくは水素原子又は炭素数1～4のアルキル基であり、より好ましくは R^3 及び R^4 のいずれかが水素原子の場合であり、特に好ましくは R^3 及び R^4 が共に水素原子の場合である。

R^5 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；ヒドロキシル基；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；又は置換されていてもよいアルコキシ基である。

ここで、上記アルキル基及びアリール基はとしては、上述の R^1 及び $R^{1'}$ の説明の項であげたのと同様のものが挙げられ、上記アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、ターシャリーブトキシ基等の直鎖又は分岐のアルコキシ基、好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

また、上記アルキル基、アリール基及びアルコキシ基の置換基としては、反応に悪影響を与えない基であれば特に限定はないが、具体的には、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、ハロゲン基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基及びヒドロキシル基等が挙げられる。

このうち、上記 R^5 として好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基であり、更に好ましくはハロゲン原子又は炭素数1～4のアルキル基である。

n は0～3の整数を示し、このうち好ましくは0または1であり、また、その置換位置としてはチオフェン環の硫黄原子の α 位が好ましく、特に好ましくは0

である。

B) 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの製造方法

上記3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミドは、1) 上記一般式(1')で表される β ケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び上記一般式(2)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下、不斉還元する方法、又は、2) 上記一般式(3)で表される β ケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び上記一般式(2)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下、もしくは、カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いて、不斉還元した後に、 $R^1R^{1'}NH$ (R^1 及び $R^{1'}$ は前記と同義である。)で表されるアミン類と反応させる方法のいずれかの方法により製造することができる。

ここで、上記一般式(1')で表される化合物は、チオフェン環に結合している基がカルボニル基である化合物であり、該カルボニル基を不斉還元することにより一般式(1)の化合物へと誘導化される。

また、上記(3)で表される化合物は、チオフェン環に結合している基がカルボニル基であり、且つ、末端がカルボン酸エステル基である化合物である。該カルボニル基を不斉還元した上で、アミン類と反応させ、末端のカルボン酸エステル基をアミド基にすることにより一般式(1)の化合物へと誘導化される。

上記一般式(1')及び一般式(3)において、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは、前記と同義であり、 R^2 はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す。ここで、 R^2 のアルキル基、アリール基及びアラルキル基としては、上述の R^1 及び $R^{1'}$ の説明の項で挙げたのと同様の基が挙げられる。

加えて、上記一般式(1')で表される化合物は、上記一般式(3)で表される化合物をアミド化することにより製造することができる。一方、上記一般式(3)で表される化合物は、アセチルチオフェン類と炭酸エステル類とを反応させると言った公知の方法で製造することができるが、好ましくは炭酸エステル類と塩基

とを予め35°C程度以下の温度、好ましくは0°C~35°Cの範囲で接触させた後、必要に応じて40°C以上、好ましくは50°C以上に昇温してから、アセチルチオフェン類を添加する方法が取られる。

以下に、一般式(3)で表される化合物の好ましい製造方法について詳述する。

(一般式(3)で表される化合物の製造方法)

上記反応で用いられる炭酸エステル類としては、上記一般式(3)で表される化合物にあわせて任意に用いればよいが、好ましくは炭素数1~6のジアルキルカーボネート類が挙げられ、その使用量は、アセチルチオフェン類に対して、通常、2倍モル量から10倍モル量の範囲、好ましくは2.5倍モル量から8倍モル量の範囲で用いられる。

上記反応に使用する塩基としては、カルボニル基の α 位にアニオンを発生させる能力を有するものであれば特に限定されないが、具体的には金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；ナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミド；水素化リチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；メトキシナトリウム、エトキシナトリウム、tert-ブロトキシナトリウム又はtert-ブロトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。このうち好ましくはアルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドであり、さらに好ましくは水素化ナトリウム、tert-ブロトキシナトリウム又はtert-ブロトキシカリウムである。ここで、上記アルカリ金属水素化物は、通常市販されているようなオイル成分を含んだものをそのまま用いることもできる。該塩基の使用量は、アセチルチオフェン類に対して、通常、理論上、等モル量以上用いられ、このうち過剰量の方が好ましい。但し、その効果及びコスト面から塩基の量が過剰すぎても好ましくないため、通常、5倍モル量程度以下、好ましくは3倍モル量程度以下の範囲で用いられる。

反応温度は、上述のように通常、40°C以上、好ましくは50°C以上で行われ、用いる溶媒にもよるが、還流条件下で行うこともできる。但し、反応温度が高す

ぎると目的物の分解という難点があるため、通常、110°C以下の範囲で反応は行われる。

本反応においては、通常、攪拌効率等の観点から溶媒が用いられる。用いられる溶媒としては、塩基を不活性させない物であれば特に限定されないが、具体的にはジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒；又はトルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒が挙げられ、このうち好ましくはエーテル系溶媒であり、特に好ましくはテトラヒドロフランである。

溶媒量は基質に対して、反応スケールにもよるが、通常、1倍体積量以上、好ましくは2倍体積量以上、更に好ましくは3倍体積量以上の範囲で用いられる。但し、あまり溶媒量が多すぎると、釜効率の点で問題があるため、通常、100倍体積量以下、好ましくは20倍体積量以下、さらに好ましくは10倍体積量以下の範囲で用いられる。

また、アセチルチオフェン類の添加に際しては、反応スケール及び添加速度との兼ね合いにもよるが、溶媒に溶解させておいてもよい。その溶媒量としては、通常、アセチルチオフェン類に対して0.2～5倍体積量程度であり、好ましくは0.5～3倍体積量程度である。

反応は、アセチルチオフェン添加終了後30分以上攪拌することにより行われ、反応スケールにもよるが、通常、数時間程度で完了する。

反応終了後、未反応の塩基を処理するために反応液を水に添加して反応を終了させる。この際、生成物の加水分解等を防止するために、処理液のpHを5～8程度の範囲内に制御しておくのが好ましく、より好ましくは6～7程度である。

上記反応停止後、一般式(3)で表される化合物を単離するに当たっては、一般的な単離精製法を行えばよく、具体的には、反応停止後の処理液をトルエン等の有機溶媒で抽出し、得られた有機層を濃縮した後、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製法を用いて精製してから単離することができる。

(一般式(3)で表される化合物のアミド化)

上述の方法で得られる一般式(3)で表される化合物は、 $R^1R^{1'}NH$ (R^1

及びR^{1'}は前記と同義である。)で表されるアミン類と反応させ、アミド化することにより、上記一般式(1')で表される化合物へ誘導化することができる。

上記アミド化反応は、エステル類とアミン類との一般的な公知のアミド化方法に従って行えばよい。具体的には、エステル類とアミン類とを反応させることにより、アミド化反応を行うことができる。

アミン類の使用量としては、エステル類に対して1当量以上であればよく、好ましくは2当量以上である。使用量が多すぎると反応終了後の過剰アミン類の除去が困難になる場合があるので、通常、エステル類に対して30当量以下、好ましくは15当量以下、特に好ましくは10当量以下、より好ましくは5当量以下の範囲で用いられる。

反応は、基質又は基質混合物が液体の場合には無溶媒下で行うこともできるが、必要に応じて、液体溶媒を用いてもよく、用いられる溶媒としては、反応基質を不活性化させないものであれば特に限定されないが、具体的にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒；ペンタンやヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常は-20°C以上、好ましくは0°C以上、より好ましくは10°C以上の範囲で任意に設定されるが、通常、200°C以下、好ましくは溶媒の沸点以下の範囲で行うことが好ましい。

反応速度を向上させるためには、副生するアルコールを系中から除去する方が好ましい。

所定時間反応を行った後、副生したアルコール及び過剰のアミン類を蒸留等の濃縮操作により除去し、生成する一般式(1')で表されるアミド類を取得することができる。取得したアミド類は、クロマト精製・晶析等の一般的な精製法を組み合わせることにより精製ができる。

上述の方法で得られる一般式(3)で表される化合物又は一般式(1')で表さ

れる化合物を不斉還元する方法として、以下に不斉触媒を用いた不斉還元方法及び微生物を用いた不斉還元方法についてそれぞれ記載する。

B - 1) 不斉触媒を用いた不斉還元方法

(不斉触媒)

本発明の不斉還元方法に用いられる不斉触媒は、周期律表第8族又は第9族金属化合物と上記一般式(2)で表される化合物とで形成される触媒である。

周期律表第8族又は第9族金属化合物としては、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、コバルト等のハロゲン化物、オレフィン錯体、アレーン錯体又はカルボニル錯体が挙げられ、このうちルテニウム化合物が好ましい。該化合物の好ましい具体例としては、 $RuCl_3 - 3H_2O$ 、 $[RuCl_2(p-cymene)]_2$ 、 $[RuCl_2(benzene)]_2$ 、 $[RuCl(mesitylene)]_2$ 、 $[RuCl(hexamethylbenzene)]_2$ 、 $RuCl_2(PPh_3)_3$ 、 $[RuCl_2(cod)]_n$ 、 $[RuCl_2(CO)_3]$ 、 $[Rh(cod)Cl]_2$ 、 $[RhCl_2(pentamethylcyclpentadienyl)]_2$ 、 $[Ir(cod)Cl]_2$ 、 $CoCl_2$ などが例示され、特に $[RuCl_2(p-cymene)]_2$ が好ましい。なお、上記化合物のPhはフェニル基、codはシクロオクタジエンを示す。

上記一般式(2)で表される化合物において、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、水素原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基等のアルキル基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基；N-メチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基等のカルバモイル基；チオアセチル基、チオプロピオニル基、チオベンゾイル基等のチオアシル基；N-メチルチオカルバモイル基、N-フェニルチオカルバモイル基等のチオカルバモイル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、クロロメチルスルホニル基、メトキシメチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基としては、フェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、4-メトキシフェニルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、2-ナフチルスルホ

ニル基等のアリールスルホニル基である。上記アルキル基、アシル基、カルバモイル基、チオアシル基及びチオカルバモイル基として好ましくは炭素数8以下、より好ましくは炭素数4以下のものであり、アルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基としては、炭素数20以下のものが好ましい。

このうち好ましくは、一般式(2')で表される化合物、すなわちR⁶及びR⁷のいずれか片方がアルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基であるのが好ましく、より好ましくはR⁶及びR⁷のいずれか片方がアリールスルホニル基である場合であり、特にはR⁶及びR⁷のいずれか片方がトリルスルホニル基であるのが好ましい。

ここで、一般式(2')で表される化合物におけるR¹⁰は、置換基を有しても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基である。上記アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の炭素数1～20のものが挙げられ、アリール基としてはフェニル基、ナフチル基等の炭素数6～20のものが挙げられる。かかるアルキル基及びアリール基の置換基としては、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基等の炭素数1～4の低級アルキル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基等の炭素数1～4の低級アルコキシ基等が挙げられる。

上記一般式(2)で表される化合物において、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、置換基を有しても良いアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基である。上記アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基等の炭素数1～6のものが挙げられ、アリール基としてはフェニル基、4-メチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、ナフチル基等の炭素数6～12のものが挙げられ、芳香族複素環基としてはフリル基、ピリジル基等の窒素原子、酸素原子、イオウ原子等を含む5～6員環のものが挙げられる。また、R⁸とR⁹は一緒になってこれらが結合している炭素原子と共に、シクロヘキサン環、シクロペンタン環等の炭

素環又はテトラヒドロフラン環、ピロリジン環、テトラヒドロチオフェン環等の酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子を環内に含んだ複素環を形成することもできる。これらの基はさらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～4の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～4の低級アルコキシ基；及び塩素原子、臭素原子、フッ素原子等のハロゲン原子から選ばれる1個もしくは2個以上の基である。このうち、R⁸及びR⁹としては、置換されていても良いフェニル基が好ましい。

上述の一般式(2)で表される不斉配位子の具体例としては、1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-メチル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-トシリ-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-メチル-N'-トシリ-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-p-メトキシフェニルスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-p-クロロフェニルスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-p-メシチルスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、N-(2,4,6-トリ-i-プロピル)フェニルスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン等が挙げられる。

一般式(2)で表される不斉配位子と金属化合物との触媒生成は、J. A. m. C h e m. S o c., 1995, 117, p 7562などにおいて開示されている公知の方法や、A n g e w. C h e m. I n t. E d. E n g l., 1997, 36, p 285に記載のように錯体を結晶として単離して用いる方法が使用できる。

予め触媒を調製単離する場合には、不斉還元反応前に溶媒中で上述の金属化合物と不斉配位子を反応させ、得られる触媒を単離する。

この場合用いられる溶媒としては反応に影響を与えない限り特に限定されないが、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類；メタノールやエタノール、2-プロパノール等のアルコール類；ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が好ましく、特に2-プロパノールが好ましい。

不斉配位子と金属化合物との反応は、理論的には等モル量反応であるが、触媒調製速度の点から不斉配位子を金属化合物に対して等モル量以上用いるのが好ま

しい。特に、ルテニウム化合物として $[RuC_{12}(p-cymene)]_2$ を用い、不斉配位子としては化合物（2）（式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示し、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアリール基を示す。また、*は不斉炭素を示す。）を用いた場合には、等モル量で触媒調製が速やかに進行するので好ましい。

また、Yがハロゲン原子である触媒の場合には、調整時に塩基を共存させるのが好ましい。この場合の塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミンなどの第3級有機アミン類；LiOH、NaOH、KOH、 K_2CO_3 などの無機塩基；又は、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等の金属アルコキシドが挙げられ、このうち第3級有機アミン類が好ましく、特にトリエチルアミンが好適である。塩基の添加量は金属原子に対して等モル以上である。

反応は、通常、0°C以上溶媒の還流温度以下で行われ、反応温度が高い方が触媒の調製速度は早くなり好ましい。但し、あまり高温すぎると触媒の分解が起こる場合もあるため、通常、120°C以下、好ましくは100°C以下で行われる。

また、金属化合物と不斉配位子を溶媒存在下で混合した時点では、通常、スラリー状態を探ることが多く、触媒の形成が進行するに伴い溶液状態へと変化するので、それにより反応の終了を確認することもできる。

反応終了後、反応液を濃縮する又は貧溶媒を添加する等の一般的な晶析手法により、目的とする触媒を分離することができる。また、上記調製において、ハロゲン化水素塩が副生する場合には、必要に応じて水洗の操作を行っても良い。

また、不斉還元反応系中で触媒調製を同時に行う場合は、水素供与体共存下で、上述のルテニウム化合物および不斉配位子を接触させてから還元基質を加える方法、又は、ルテニウム化合物、不斉配位子及び還元基質を同時に加える方法を挙げることができ、これらのいずれの場合においても、金属化合物と不斉配位子の使用量比等は、前述と同様である。また、反応溶媒や温度等の反応条件は後述の不斉還元反応条件に準ずればよい。

このように上述の不斉配位子と金属化合物から生成させる触媒としては、特に上記一般式（4）で表されるものが好適に使用される。

上記一般式（4）において、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、前記と同義であり、Yは水素原子又はハロゲン原子を示し、Arは置換基を有していても良いアリール基を示す。ここで、Arの置換基を有していても良いアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～20のものが挙げられ、環上にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基等の炭素数1～4のアルキル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基等の炭素数1～4のアルコキシ基を有していてもよい。

ここでYがハロゲン原子の場合には、上記一般式（4）で表される化合物を、塩基性条件下で、水素供与体と接触させることにより容易にYが水素原子のものに変換することができる。ここで、水素供与体としては、水素化ホウ素化合物等の金属水素化物やギ酸、2-プロパノール等の水素移動型還元反応において、水素供与体として一般的に用いられるようなものが同様に用いられ、その使用量としては、ヒドリド換算で触媒に対して等モル量以上であればよい。また、塩基性条件とするために用いる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミンなどの第3級有機アミン類；LiOH、NaOH、KOH、K₂CO₃などの無機塩基；又は、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。また、Yがハロゲン原子のものから水素原子のものへの変換は、不斉還元反応に供する前に予め行っておいても良いし、不斉還元反応系中で行っても良い。

(不斉還元反応)

本発明の不斉還元反応は、上記一般式（1'）又は（3）で表されるβケトカルボニル化合物に水素供与体の共存下、上述の方法で得られる触媒を反応させる。該水素供与体としては、ギ酸、2-プロパノール等の一般的な水素移動型還元反応に用いられるようなものであれば特に限定ない。

また、不斉還元反応は塩基存在下で実施されることが好ましい。塩基が存在すると触媒が安定化し、また不純物による活性低下等が防止できる。塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミンなどの第3級有機アミン類やLiOH、NaOH、KOH、K₂CO₃などの無機塩基が挙げられる。好適な塩基はトリエチルアミンである。塩基は、触媒に対して過剰量、例えばモル比で1～10000倍用される。トリエチルアミンを使用する場合は触媒に対して、1～1000倍用いるのが好ましい。

上記水素供与体と塩基との組み合わせの中で、水素供与体がギ酸の場合にはアミンを塩基として用いるのが好ましく、この場合、ギ酸とアミンは別々に反応系に添加しても良いが、あらかじめギ酸とアミンの共沸混合物を調整して用いると、これらの原料中の不純物による影響が抑制できるので好ましい。

反応は、通常、水素供与体であるギ酸又は2-プロパノールを反応溶媒として利用するが、原料を溶解させるために、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非水素供与性溶媒を単独又は混合して助溶媒として使用することも可能である。特にアセトニトリル又はジメチルホルムアミドを溶媒として用いると反応速度が増大するので好ましい。

触媒の使用量は、触媒の金属原子に対する基質（前記（1）式で表されるβケトカルボニル化合物）のモル比（S/C）が10～1000000、好ましくは100～5000の範囲から選ばれる。

上記一般式（1'）又は（3）で表されるβケトカルボニル化合物に対する水素供与体の量としては、通常等モル量以上用いられ、このうち水素供与体がギ酸である場合には、1.5倍モル量以上が好ましく、また、20倍モル量以下、好ましくは10倍モル量以下の範囲で用いられる。一方、水素供与体がイソプロパノールの場合には、反応平衡の観点から基質に対して大過剰量用いられ、通常1000モル倍以下の範囲で用いられる。

反応温度は-70～100°C、好ましくは0～70°Cの範囲から選ばれる。

反応圧力は特に限定されず、通常0.5～2気圧、好ましくは常圧のもとで行

われる。

反応時間は1～100時間、通常は2～50時間である。

反応後は、蒸留、抽出、クロマトグラフィー、再結晶などの一般的な操作により、反応液から生成した光学活性なアルコールを分離、精製することができる。

B-2) 微生物を用いた不斉還元方法

上記一般式(3)で表される β ケトカルボニル化合物は、カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いて不斉還元することもできる。

(微生物)

本発明に用いることの出来る微生物としては、3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体のカルボニル基を立体選択的に還元する能力(以下これを「立体選択的還元活性」と略称することがある。)を有するものであれば特に限定されない。立体選択的還元活性の確認方法としては、通常、上記一般式(3)で表される β ケトカルボニル化合物を含む水溶液に対象となる微生物、その菌体処理物又は培養液を作成させ、その反応液を薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーや液体クロマトグラフィーを用い、上記基質および生成物である光学活性3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体を定性・定量すればよい。

本発明に用いることのできる微生物は、上記立体選択的還元活性の確認方法に供し、数時間以上、好ましくは1日以上反応させたときに原料基質の減少が確認しうるもの、具体的には、数時間以上、好ましくは1日以上反応させたときに原料基質が1%以上、好ましくは5%以上減少するものである。

上記一般式(3)で表される β ケトカルボニル化合物を立体選択的に還元し、R体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体を製造する能力を有する微生物としては、例えば、アルスロバクター(Arthrobacter)属、キャンディダ(Candida)属、クリプトコッカス(Cryptococcus)属、クロエケラ(Kloeckela)属、コダマエア(Kodamaea)属、ロイコスピリディウム

(Leucosporidium) 属、メツニコウイア (Metschnikowia) 属、パエニバチルス (Paenibacillus) 属、ピキア (Pichia) 属またはサッカロマイセス (Saccharomyces) 属に属する微生物が挙げられる。

アルスロバクター (Arthrobacter) 属に属する微生物として、好ましくは、アルスロバクター・アトロシアネウス (Arthrobacter atrocyaneus) JCM1329 等のアルスロバクター・アトロシアネウス (Arthrobacter atrocyaneus) が挙げられる。

キャンディダ (Candida) 属に属する微生物として、好ましくは、キャンディダ・アルビカンス (Candida albicans) IF00759 等のキャンディダ・アルビカンス (Candida albicans)、キャンディダ・ホルミイ (Candida holmii) IF01629 等のキャンディダ・ホルミイ (Candida holmii)、キャンディダ・パラプシロシス (Candida parapsilosis) IF01396、キャンディダ・パラプシロシス (Candida parapsilosis) CBS604 等のキャンディダ・パラプシロシス (Candida parapsilosis)、キャンディダ・バクチニ (Candida vaccinii) JCM9446 等のキャンディダ・バクチニ (Candida vaccinii)、キャンディダ・バリダ (Candida valida) IF010318 等のキャンディダ・バリダ (Candida valida) が挙げられる。

クリプトコッカス (Cryptococcus) 属に属する微生物として、好ましくは、クリプトコッカス・フミコラス (Cryptococcus humiculus) IF010250 等のクリプトコッカス・フミコラス (Cryptococcus humiculus) が挙げられる。

クロエケラ (Kloeckera) 属に属する微生物として、好ましくは、クロエケラ・コルティシス (Kloeckera corticis) IF00631、クロエケラ・コルティシス (Kloeckera corticis) IF010318 等のクロエケラ・コルティシス (Kloeckera corticis) が挙げられる。

コダマエア (Kodamaea) 属に属する微生物として、好ましくは、コダマエア・オウメリ (Kodamaea ohmeri) IF00158 等のコダマエア・オウメリ (Kodamaea ohmeri) が挙げられる。

ロイコスポリディウム (Leucosporidium) 属に属する微生物として、好ましくは、ロイコスポリディウム・スコッティ (Leucosporidium scottii) IF01212 等のロイコスポリディウム・スコッティ (Leucosporidium scottii) が挙げられる。

メツニコヴィア (Metschnikowia) 属に属する微生物として、好ましくはメツニコヴィア・ビクスピダタ 変種カリフォルニア (Metschnikowia bicuspidata var. californica) IF010787 等のメツニコヴィア・ビクスピダタ (Metschnikowia bicuspidata)、メツニコヴィア・クリシイ (Metschnikowia krissii) IF01677 等のメツニコヴィア・クリシイ (Metschnikowia krissii)、メツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IAM12196、メツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IAM12197、メツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IF00863、メツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IF010796、メツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IF01407 またはメツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) IF01678 等のメツニコヴィア・プルケリマ (Metschnikowia pulcherrima) が挙げられる。

パエニバチルス (Paenibacillus) 属に属する微生物として、好ましくは、パエニバチルス・アルベイ (Paenibacillus alvei) IF03343 等のパエニバチルス・アルベイ (Paenibacillus alvei) が挙げられる。

ピキア (Pichia) 属に属する微生物として、好ましくは、ピキア・アンゴフォレ (Pichia angophorae) IF010016 等のピキア・アンゴフォレ (Pichia angophorae)、ピキア・ボビス (Pichia bovis) IF00872 等のピキア・ボビス (Pichia bovis)、ピキア・カクトフィラ (Pichia cactophila) JCM1830 等のピキア・カクトフィラ (Pichia cactophila)、ピキア・シャンバルディ (Pichia chambardii) IF01274 等のピキア・シャンバルディ (Pichia chambardii)、ピキア・フラクスーム (Pichia fluxuum) JCM3646、ピキア・ジャポニカ (Pichia japonica) IF010721 等のピキ

ア・ジャポニカ (*Pichia japonica*)、ピキア・リンフェルディ (*Pichia lynferdii*) IF010724 等のピキア・リンフェルディ (*Pichia lynferdii*)、ピキア・マンシュリカ (*Pichia manshurica*) IF00181、ピキア・マンシュリカ (*Pichia manshurica*) IF00864 等のピキア・マンシュリカ (*Pichia manshurica*)、ピキア・ミスマイエンシス (*Pichia misumaiensis*) IF010221 等のピキア・ミスマイエンシス (*Pichia misumaiensis*)、ピキア・ナガニシ (*Pichia naganishii*) IF01670 等のピキア・ナガニシ (*Pichia naganishii*)、ピキア・ナカセイ (*Pichia nakasei*) JCM1699 等のピキア・ナカセイ (*Pichia nakasei*)、ピキア・ナカザワエ 変種アキテンシス (*Pichia nakazawae var. akitaensis*) JCM10738、ピキア・ナカザワエ 変種ナカザワエ (*Pichia nakazawae var. nakazawae*) JCM7529 等のピキア・ナカザワエ (*Pichia nakazawae*)、ピキア・フィロガエア (*Pichia phlogaea*) JCM10739 等のピキア・フィロガエア (*Pichia phlogaea*)、ピキア・ローダネンシス (*Pichia rhodanensis*) JCM3649 等のピキア・ローダネンシス (*Pichia rhodanensis*)、ピキア・シルビコラ (*Pichia silvicola*) JCM3627 等のピキア・シルビコラ (*Pichia silvicola*)、ピキア・サブペリクロサ (*Pichia subpelliculosa*) IF00808 等のピキア・サブペリクロサ (*Pichia subpelliculosa*)、ピキア・トレタナ (*Pichia toletana*) IF01275 等のピキア・トレタナ (*Pichia toletana*)、ピキア・トレハロフィラ (*Pichia trehalophila*) JCM3651 等のピキア・トレハロフィラ (*Pichia trehalophila*)、ピキア・トリアングラリス (*Pichia triangularis*) JCM2379 等のピキア・トリアングラリス (*Pichia triangularis*)、ピキア・ベロナエ (*Pichia veronae*) IF01667 等のピキア・ベロナエ (*Pichia veronae*) が挙げられる。

サッカロマイセス (*Saccharomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、サッカロマイセス・エクシグース (*Saccharomyces exigus*) IF01170 等のサッカロマイセス・エクシグース (*Saccharomyces exigus*) が挙げられる。

また、上記一般式 (3) で表される β ケトカルボニル化合物を立体選択的に還元し、S 体の 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導

体を製造する能力を有する微生物としては、例えばアンブロジオザイマ (*Ambroziozyma*) 属、ブレッタノマイセス (*Brettanomyces*) 属、ブレビバクテリウム (*Brevibacterium*) 属、ブレラ (*Bullera*) 属、キャンディダ (*Candida*) 属、シテロマイセス (*Citeromyces*) 属、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*) 属、クリプトコッカス (*Cryptococcus*) 属、シストフィロバシディウム (*Cystofilobasidium*) 属、デバリオマイセス (*Debaryomyces*) 属、デッケラ (*Dekkera*) 属、エンドマイセス (*Endomyces*) 属、エクソフィアラ (*Exophiala*) 属、フェロマイセス (*Fellomyces*) 属、フィロバシディウム (*Filobasidium*) 属、ハンセンニアスポラ (*Hanseniaspora*) 属、ホルタマニア (*Holtermannia*) 属、イサチエンキア (*Issatchenka*) 属、クレッケラ (*Kloeckera*) 属、クリベロマイセス (*Kluyveromyces*) 属、コマガタエラ (*Komagataella*) 属、リポマイセス (*Lipomyces*) 属、ロデロマイセス (*Lodderomyces*) 属、メツニコウイア (*Metschnikowia*) 属、オガタエア (*Ogataea*) 属、ロドトルラ (*Rhodotorula*) 属、サッカロマイセス (*Saccharomyces*) 属、サッカロマイコプシス (*Saccharomycopsis*) 属、サイトエラ (*Saitoella*) 属、シゾサッカロマイセス (*Shizosaccharomyces*) 属、シロバシディウム (*Sirobasidium*) 属、スボリディオボラス (*Sporidiobolus*) 属、ステリグマトマイセス (*Sterigmatomyces*) 属、ステリグマトスピリディウム (*Sterigmatosporidium*) 属、トルラスpora (*Torulaspora*) 属、トレメラ (*Tremella*) 属、トリコスボロン (*Trichosporon*) 属、トリコスボロノイデス (*Trichosporonoides*) 属、トリゴノブシス (*Trigonopsis*) 属、ワルトマイセス (*Waltomyces*) 属、ウィケラミエラ (*Wickerhamiella*) 属、ウィリオブシス属 (*Williopsis*)、ヤマダジマ (*Yamadazyma*) 属及びヤロウイア (*Yarrowia*) 属に属する微生物が挙げられる。

アンブロジオザイマ (*Ambroziozyma*) 属に属する微生物として、好ましくは、アンブロジオザイマ・アンブロジエ (*Ambroziozyma ambrosiae*) IF010835 等のアンブロジオザイマ・アンブロジエ (*Ambroziozyma ambrosiae*)、アンブロジオザイマ・シカトリコサ (*Ambroziozyma cicatricosa*) JCM7598 等のアンブロジオザイマ・シカトリコサ (*Ambroziozyma cicatricosa*)、アンブロジオザイマ・モノスpora

(*Ambroziozyma monospora*) IF01965、アンブロジオザイマ・モノスポラ (*Ambroziozyma monospora*) JCM7599 等のアンブロジオザイマ・モノスポラ (*Ambroziozyma monospora*)、アンブロジオザイマ・フィレントマ (*Ambroziozyma philentoma*) JCM7600 等のアンブロジオザイマ・フィレントマ (*Ambroziozyma philentoma*)、アンブロジオザイマ・プラティポディス (*Ambroziozyma platypodis*) IF01471 等のアンブロジオザイマ・プラティポディス (*Ambroziozyma platypodis*) が挙げらる。

ブレッタノマイセス (*Brettanomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、ブレッタノマイセス・アノマルス (*Brettanomyces anomalus*) IF00627 等のブレッタノマイセス・アノマルス (*Brettanomyces anomalus*)、ブレッタノマイセス・ブルクセレンシス (*Brettanomyces bruxellensis*) IF00629 やブレッタノマイセス・ブルクセレンシス (*Brettanomyces bruxellensis*) IF00797 等のブレッタノマイセス・ブルクセレンシス (*Brettanomyces bruxellensis*) やブレッタノマイセス・ナーデネンシス (*Brettanomyces naardenensis*) IF01588 等のブレッタノマイセス・ナーデネンシス (*Brettanomyces naardenensis*) が挙げられる。

ブレビバクテリウム (*Brevibacterium*) 属に属する微生物として、好ましくは、ブレビバクテリウム・サックロリティカム (*Brevibacterium sacchrolyticum*) ATCC14066 等のブレビバクテリウム・サックロリティカム (*Brevibacterium sacchrolyticum*) が挙げられる。

ブレラ (*Bullera*) 属に属する微生物として、好ましくは、ブレラ・シュードアルバ (*Bullera pseudoalba*) JCM5290 等のブレラ・シュードアルバ (*Bullera pseudoalba*)、ブレラ・ユニカ (*Bullera unica*) JCM8932 等のブレラ・ユニカ (*Bullera unica*) が挙げられる。

キャンディダ (*Candida*) 属に属する微生物として、好ましくは、キャンディダ・

ランビカ (*Candida lambica*) JCM9557 等のキャンディダ・ランビカ (*Candida lambica*) JCM9557 や、キャンディダ・ボイディニ (*Candida boidinii*) IF010035、キャンディダ・ボイディニ (*Candida boidinii*) IF010240、キャンディダ・ボイディニ (*Candida boidinii*) IF010329 やキャンディダ・ボイディニ (*Candida boidinii*) や、キャンディダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) ATCC14830 等のキャンディダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) や、キャンディダ・デセルチコラ (*Candida deserticola*) IF010232 等のキャンディダ・デセルチコラ (*Candida deserticola*) や、キャンディダ・ファマタ (*Candida famata*) ATCC20850、キャンディダ・ファマタ 変種ファマタ (*Candida famata* var. *famata*) IF00856 等のキャンディダ・ファマタ (*Candida famata*) や、キャンディダ・グラブラタ (*Candida glabrata*) ATCC15126、キャンディダ・グラ布拉タ (*Candida glabrata*) IF00005 やキャンディダ・グラ布拉タ (*Candida glabrata*) や、キャンディダ・グラエボザ (*Candida glaebara*) IF01353 等のキャンディダ・グラエボザ (*Candida glaebara*) や、キャンディダ・グロボザ (*Candida globosa*) IF00953 等のキャンディダ・グロボザ (*Candida globosa*) や、キャンディダ・グロペンギエセリ (*Candida gropengiesseri*) IF00659 等のキャンディダ・グロペンギエセリ (*Candida gropengiesseri*) や、キャンディダ・インタメディア (*Candida intermedia*) IF00761 等のキャンディダ・インタメディア (*Candida intermedia*) や、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) IF00201、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) IF01162、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) IF01664、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) JCM1608、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) JCM1609、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) JCM1712、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) JCM2284、キャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) JCM2341 等のキャンディダ・クルセイ (*Candida krusei*) や、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) IF00705 等のキャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) や、キャンディダ・マイトサ (*Candida maitosa*) IF01977 等のキャ

ンディダ・マイトサ (*Candida maitosa*) や、キャンディダ・メリニ (*Candida melinii*) IF00747、キャンディダ・メリニ (*Candida melinii*) JCM2276 等のキャンディダ・メリニ (*Candida melinii*) や、キャンディダ・モリスキナ (*Candida molischiana*) IF010296 等のキャンディダ・モリスキナ (*Candida molischiana*) や、キャンディダ・ノルベジエンシス (*Candida norvegensis*) JCM2307 等のキャンディダ・ノルベジエンシス (*Candida norvegensis*) や、キャンディダ・パラプシロシス (*Candida parapsilosis*) IF00585 等のキャンディダ・パラプシロシス (*Candida parapsilosis*) や、キャンディダ・ピニ (*Candida pini*) IF01327 等のキャンディダ・ピニ (*Candida pini*) や、キャンディダ・クエルカム (*Candida quercuum*) IF01576 等のキャンディダ・クエルカム (*Candida quercuum*) や、キャンディダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) IF00591 等のキャンディダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) や、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) IF00435 等のキャンディダ・サケ (*Candida sake*) や、キャンディダ・ソラニ (*Candida solani*) IF00762 等のキャンディダ・ソラニ (*Candida solani*) や、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IF00006、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IF00199、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IF00618、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IF01647 等のキャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) や、キャンディダ・ユティリス (*Candida utilis*) IAM4961、キャンディダ・ユティリス (*Candida utilis*) IF00396 等のキャンディダ・ユティリス (*Candida utilis*) や、キャンディダ・バルティオバレ (*Candida vartiovaarae*) JCM3759 等のキャンディダ・バルティオバレ (*Candida vartiovaarae*) や、キャンディダ・ゼイラノイデス (*Candida zeylanoides*) CBS6408、キャンディダ・ゼイラノイデス (*Candida zeylanoides*) IF010325、キャンディダ・ゼイラノイデス (*Candida zeylanoides*) JCM1627 等のキャンディダ・ゼイラノイデス (*Candida zeylanoides*) が挙げられる。

シテロマイセス (*Citeromyces*) 属に属する微生物として、好ましくはシテロマイセス・マトリテンシス (*Citeromyces matritensis*) IF00954、シテロマイセス・マ

トリテンシス (*Citeromyces matritensis*) IF00651 等のシテロマイセス・マトリテンシス (*Citeromyces matritensis*) が挙げられる。

コリネバクテリウム (*Corynebacterium*) 属に属する微生物として、好ましくは、コリネバクテリウム・アセトアシドフィラム (*Corynebacterium acetoacidophilum*) ATCC13870 等のコリネバクテリウム・アセトアシドフィラム (*Corynebacterium acetoacidophilum*) や、コリネバクテリウム・アンモニアゲネス (*Corynebacterium ammoniagenes*) JCM1305 等のコリネバクテリウム・アンモニアゲネス (*Corynebacterium ammoniagenes*) や、コリネバクテリウム・フラベセンス (*Corynebacterium flavescens*) JCM1317 等のコリネバクテリウム・フラベセンス (*Corynebacterium flavescens*) や、コリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) ATCC13032、コリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) ATCC13826 やコリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) ATCC13869 等のコリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) や、コリネバクテリウム・バリアビル (*Corynebacterium variabile*) JCM2154 等のコリネバクテリウム・バリアビル (*Corynebacterium variabile*) が挙げられる。

クリプトコッカス (*Cryptococcus*) 属に属する微生物として、好ましくは、クリプトコッカス・エリウス (*Cryptococcus aerius*) IF00377、クリプトコッカス・エリウス (*Cryptococcus aerius*) IF01322 等のクリプトコッカス・エリウス (*Cryptococcus aerius*) や、クリプトコッカス・アルビダス (*Cryptococcus albidus*) IF00612、クリプトコッカス・アルビダス (*Cryptococcus alubidus*) IF00378、クリプトコッカス・アルビダス (*Cryptococcus alubidus*) IF00612 等のクリプトコッカス・アルビダス (*Cryptococcus albidus*) や、クリプトコッカス・セルロリティカス (*Cryptococcus cellulolyticus*) JCM9707 等のクリプトコッカス・セルロリティカス (*Cryptococcus cellulolyticus*) や、クリプトコッカス・カーバタス (*Cryptococcus curvatus*) IF01159 等のクリプトコッ

カス・カーバタス (*Cryptococcus curvatus*) や、クリプトコッカス・ヘベネシス (*Cryptococcus heveanensis*) JCM3693 等のクリプトコッカス・ヘベネシス (*Cryptococcus heveanensis*) や、クリプトコッカス・ローレンティ (*Cryptococcus laurentii*) DSM70766、クリプトコッカス・ローレンティ (*Cryptococcus laurentii*) IF01898、クリプトコッカス・ローレンティ 変種ローレンティ (*Cryptococcus laurentii* var. *laurentii*) CBS2174、クリプトコッカス・ローレンティ 変種ローレンティ (*Cryptococcus laurentii* var. *laurentii*) CBS5297、クリプトコッカス・ローレンティ 変種ローレンティ (*Cryptococcus laurentii* var. *laurentii*) CBS5746、クリプトコッカス・ローレンティ 変種ローレンティ (*Cryptococcus laurentii* var. *laurentii*) CBS7140 等のクリプトコッカス・ローレンティ (*Cryptococcus laurentii*) や、クリプトコッカス・ルテオラス (*Cryptococcus luteolus*) IF00411 等のクリプトコッカス・ルテオラス (*Cryptococcus luteolus*) や、クリプトコッカス・マグナス (*Cryptococcus magnus*) JCM9038 等のクリプトコッカス・マグナス (*Cryptococcus magnus*) や、クリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus terreus*) IF00727、クリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus terreus*) JCM8975 等のクリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus terreus*) や、クリプトコッカス・ヤロウイ (*Cryptococcus yarrowii*) JCM8232 等のクリプトコッカス・ヤロウイ (*Cryptococcus yarrowii*) が挙げられる。

シストフィロバシディウム (*Cystofilobasidium*) 属に属する微生物として、好ましくは、シストフィロバシディウム・ビスピリディ (*Cystofilobasidium bisporidii*) JCM9050 等のシストフィロバシディウム・ビスピリディ (*Cystofilobasidium bisporidii*) や、シストフィロバシディウム・キャピタタム (*Cystofilobasidium capitatum*) JCM3793 等のシストフィロバシディウム・キャピタタム (*Cystofilobasidium capitatum*) や、シストフィロバシディウム・インファモミニアタム (*Cystofilobasidium infirmominiatum*) JCM3797、シストフィロバシディウム・インファモミニアタム (*Cystofilobasidium infirmominiatum*)

JCM8159 等のシストフィロバシディウム・インファモミニアタム (*Cystofilobasidium infirmominiatum*) が挙げられる。

デバリオマイセス (*Debaryomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ファブリ (*Debaryomyces hansenii* var. *fabryi*) JCM1441、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ファブリ (*Debaryomyces hansenii* var. *fabryi*) JCM2104、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) IF00032、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) IF00034、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) IF00060、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) IF00855、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) JCM1521、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) JCM2192、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) JCM2194、デバリオマイセス・ハンセニ 変種ハンセニ (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) JCM2196 等のデバリオマイセス・ハンセニ (*Debaryomyces hansenii*) や、デバリオマイセス・マラマス (*Debaryomyces maramus*) JCM1528 等のデバリオマイセス・マラマス (*Debaryomyces maramus*) や、デバリオマイセス・メリソフィラス (*Debaryomyces melissophilus*) JCM1707 等のデバリオマイセス・メリソフィラス (*Debaryomyces melissophilus*) や、デバリオマイセス・ポリモファス (*Debaryomyces polymorphus*) JCM3647 等のデバリオマイセス・ポリモファス (*Debaryomyces polymorphus*) や、デバリオマイセス・シュドポリモファス (*Debaryomyces pseudopolymorphus*) JCM3652 等のデバリオマイセス・シュドポリモファス (*Debaryomyces pseudopolymorphus*) や、デバリオマイセス・ロベルトシエ (*Debaryomyces robertsiae*) IF01277 等のデバリオマイセス・ロベルトシエ (*Debaryomyces robertsiae*) や、デバリオマイセス・バンリジエ 変種バンリジエ (*Debaryomyces vanrijiae* var. *vanrijiae*) JCM3657、デバリオマイセス・バンリジエ 変種ヤ

ロウイ (*Debaryomyces vanrijiae* var. *yarrowii*) JCM6190 等のデバリオマイセス・バンリジエ (*Debaryomyces vanrijiae*) が挙げられる。

デッケラ (*Dekkera*) 属に属する微生物として、好ましくは、デッケラ・ブルクセルンシス (*Dekkera bruxellensis*) CBS2796 等のデッケラ・ブルクセルンシス (*Dekkera bruxellensis*) が挙げられる。

エンドマイセス (*Endomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、エンドマイセス・デシピエンス (*Endomyces decipiens*) IF00102 等のエンドマイセス・デシピエンス (*Endomyces decipiens*) が挙げられる。

エクソフィアラ (*Exophiala*) 属に属する微生物として、好ましくは、エクソフィアラ・デルマティディス (*Exophiala dermatitidis*) IF06421、エクソフィアラ・デルマティディス (*Exophiala dermatitidis*) IF08193 等のエクソフィアラ・デルマティディス (*Exophiala dermatitidis*) が挙げられる。

フェロマイセス (*Fellomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、フェロマイセス・フゾウエンシス (*Fellomyces fuzhouensis*) IF010374 等のフェロマイセス・フゾウエンシス (*Fellomyces fuzhouensis*) が挙げられる。

フィロバシディウム (*Filobasidium*) 属に属する微生物として、好ましくは、フィロバシディウム・カプスリゲナム (*Filobasidium capsuligenum*) IF01119、フィロバシディウム・カプスリゲナム (*Filobasidium capsuligenum*) IF01185 等のフィロバシディウム・カプスリゲナム (*Filobasidium capsuligenum*) や、フィロバシディウム・エレガنس (*Filobasidium elegans*) IF010881 等のフィロバシディウム・エレガанс (*Filobasidium elegans*) や、フィロバシディウム・フロリフォルム (*Filobasidium floriforme*) IF010886、フィロバシディウム・フロリフォルム (*Filobasidium floriforme*) IF01603 等のフィロバシディウム・フロリフォルム (*Filobasidium floriforme*) や、フィロバシディウム・グロビスピラム

(*Filobasidium globisporum*) IF010887 等のフィロバシディウム・グロビスボラム (*Filobasidium globisporum*) や、フィロバシディウム・ユニグッタラタム (*Filobasidium uniguttulatum*) IF00699 等のフィロバシディウム・ユニグッタラタム (*Filobasidium uniguttulatum*) が挙げられる。

ハンセニアスボラ (*Hanseniaspora*) 属に属する微生物として、好ましくは、ハンセニアスボラ・グイリエルモンディ (*Hanseniaspora guilliermondii*) IF01411 等のハンセニアスボラ・グイリエルモンディ (*Hanseniaspora guilliermondii*)、ハンセニアスボラ・ウバラム (*Hanseniaspora uvarum*) IF01755 等のハンセニアスボラ・ウバラム (*Hanseniaspora uvarum*) が挙げられる。

ホルタマニア (*Holtermannia*) 属に属する微生物として、好ましくは、ホタルマニア・コルニフォルミス (*Holtermannia corniformis*) JCM1743 等のホタルマニア・コルニフォルミス (*Holtermannia corniformis*) が挙げられる。

イサチエンキア (*Issatchenkovia*) 属に属する微生物として、好ましくは、イサチエンキア・オリエンタリス (*Issatchenkovia orientalis*) IF01279 等のイサチエンキア・オリエンタリス (*Issatchenkovia orientalis*) や、イサチエンキア・スクツラタ 変種エクシグア (*Issatchenkovia scutulata* var. *exigua*) JCM1829、イサチエンキア・スクツラタ 変種スクツラタ (*Issatchenkovia scutulata* var. *scutulata*) JCM1828 等のイサチエンキア・スクツラタ 変種スクツラタ (*Issatchenkovia scutulata*) や、イサチエンキア・テリコラ (*Issatchenkovia terricola*) IF00933、イサチエンキア・テリコラ (*Issatchenkovia terricola*) IF01907 等のイサチエンキア・テリコラ (*Issatchenkovia terricola*) が挙げられる。

クレッケラ (*Kloeckera*) 属に属する微生物として、好ましくは、クレッケラ・アピクラタ (*Kloeckera apiculata*) IF00865 等のクレッケラ・アピクラタ

(*Kloeckera apiculata*) や、クレッケラ・ジャポニカ (*Kloeckera japonica*) IF00151 等のクレッケラ・ジャポニカ (*Kloeckera japonica*) が挙げられる。

クリベロマイセス (*Kluyveromyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、クリベロマイセス・ラクティス 変種ラクティス (*Kluyveromyces lactis* var. *lactis*) IF01267 等のクリベロマイセス・ラクティス (*Kluyveromyces lactis*) や、クリベロマイセス・マーキシアナス (*Kluyveromyces marxianus*) CBS834 等のクリベロマイセス・マーキシアナス (*Kluyveromyces marxianus*) や、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF01674 や、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF01779、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF00662、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF01050、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF01780、クリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) IF01985 等のクリベロマイセス・サーモトレランス (*Kluyveromyces thermotolerans*) が挙げられる。

コマガタエラ (*Komagataella*) 属に属する微生物として、好ましくは、コマガタエラ・パストリス (*Komagataella pastoris*) ATCC28485、コマガタエラ・パストリス (*Komagataella pastoris*) IF00948、コマガタエラ・パストリス (*Komagataella pastoris*) IF01013 等のコマガタエラ・パストリス (*Komagataella pastoris*) が挙げられる。

リポマイセス (*Lipomyces*) 属に属する微生物として、好ましくはリポマイセス テトラスボラス (*Lipomyces tetrasporus*) IF010391 等のリポマイセス・テトラスボラス (*Lipomyces tetrasporus*) が挙げられる。

ロデロマイセス (*Lodderomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、ロデ

ロマイセス・エロンギスボラス (*Lodderomyces elongisporus*) IF01676 等のロデロマイセス・エロンギスボラス (*Lodderomyces elongisporus*) が挙げられる。

メツニコウイア (*Metschnikowia*) 属に属する微生物として、好ましくは、メツニコウイア・アガベス (*Metschnikowia agaves*) IF010860 等のメツニコウイア・アガベス (*Metschnikowia agaves*) や、メツニコウイア・オーストラリス (*Metschnikowia australis*) IF010783 等のメツニコウイア・オーストラリス (*Metschnikowia australis*) IF010783 や、メツニコウイア・ビカスピダタ 変種ビカスピダタ (*Metschnikowia bicuspidata* var. *bicuspidata*) IF01408、メツニコウイア・ビカスピダタ 変種カタミア (*Metschnikowia bicuspidata* var. *chathamia*) IF010785 等のメツニコウイア・ビカスピダタ (*Metschnikowia bicuspidata*) や、メツニコウイア・グルエッシ (*Metschnikowia gruessii*) IF010788 等のメツニコウイア・グルエッシ (*Metschnikowia gruessii*) や、メツニコウイア・ハワイエンシス (*Metschnikowia hawaiiensis*) IF010791 等のメツニコウイア・ハワイエンシス (*Metschnikowia hawaiiensis*) や、メツニコウイア・ルナタ (*Metschnikowia lunata*) IF01605 等のメツニコウイア・ルナタ (*Metschnikowia lunata*) や、メツニコウイア・ロイコーフィー (*Metschnikowia reukaufii*) IF010798、メツニコウイア・ロイコーフィー (*Metschnikowia reukaufii*) IF01679、メツニコウイア・ロイコーフィー (*Metschnikowia reukaufii*) JCM2279 等のメツニコウイア・ロイコーフィー (*Metschnikowia reukaufii*) や、メツニコウイア・ゾベリ (*Metschnikowia zobellii*) IF010800、メツニコウイア・ゾベリ (*Metschnikowia zobellii*) IF01680 等のメツニコウイア・ゾベリ (*Metschnikowia zobellii*) や、メツニコウイア・エスピー (*Metschnikowia sp.*) IF01406 等のメツニコウイア・エスピー (*Metschnikowia sp.*) が挙げられる。

オガタエア (*Ogataea*) 属に属する微生物として、好ましくは、オガタエア・ミヌタ 変種ミヌタ (*Ogataea minuta* var. *minuta*) IF00975、オガタエア・ミヌタ 変

種ノンファーメンタス (*Ogataea minuta* var. *nonfermentans*) IF01473 等のオガタエア・ミヌタ (*Ogataea minuta*) やオガタエア・ポリモーフア (*Ogataea polymorpha*) IF01475 等のオガタエア・ポリモーフア (*Ogataea polymorpha*) が挙げられる。

ピキア (*Pichia*) 属に属する微生物としては、好ましくは、ピキア・アミロフィラ (*Pichia amylophila*) JCM1702 等のピキア・アミロフィラ (*Pichia amylophila*) や、ピキア・アノマラ (*Pichia anomala*) IF00118 等のピキア・アノマラ (*Pichia anomala*) や、ピキア・オーガスタ (*Pichia augusta*) ATCC26012 等のピキア・オーガスタ (*Pichia augusta*) や、ピキア・バークリ (*Pichia barkeri*) IF010714 等のピキア・バークリ (*Pichia barkeri*) や、ピキア・ベッセイ (*Pichia besseyi*) JCM1706 等のピキア・ベッセイ (*Pichia besseyi*) や、ピキア・ビマンダリス (*Pichia bimundalis*) JCM3591 等のピキア・ビマンダリス (*Pichia bimundalis*) や、ピキア・ビスピラ (*Pichia bispora*) JCM3590 等のピキア・ビスピラ (*Pichia bispora*) や、ピキア・カナデンシス (*Pichia canadensis*) JCM3597 等のピキア・カナデンシス (*Pichia canadensis*) や、ピキア・カスティラエ (*Pichia castillae*) JCM10733 等のピキア・カスティラエ (*Pichia castillae*) や、ピキア・デルフテンシス (*Pichia delftensis*) IF010715 等のピキア・デルフテンシス (*Pichia delftensis*) や、ピキア・デセルティコラ (*Pichia deserticola*) IF010716 等のピキア・デセルティコラ (*Pichia deserticola*) や、ピキア・ドラヤドides (*Pichia dryadooides*) IF01820 等のピキア・ドラヤドides (*Pichia dryadooides*) や、ピキア・ユホビフィラ (*Pichia euphorbiiphila*) IF010717 等のピキア・ユホビフィラ (*Pichia euphorbiiphila*) や、ピキア・ファビアニ (*Pichia fabianii*) JCM3601 等のピキア・ファビアニ (*Pichia fabianii*) や、ピキア・ファーメンタス (*Pichia fermentans*) JCM2189 等のピキア・ファーメンタス (*Pichia fermentans*) や、ピキア・ハンプシレンシス (*Pichia hampshirensis*) IF010719 等のピキア・ハンプシレンシス (*Pichia hampshirensis*) や、ピキア・ヒーディ (*Pichia heedii*) JCM1833 等のピキア・ヒーディ (*Pichia heedii*) や、

ピキア・ヘイミイ (*Pichia heimii*) IF01686 等のピキア・ヘイミイ (*Pichia heimii*) や、ピキア・イノシトボラ (*Pichia inositovora*) JCM10736 等のピキア・イノシトボラ (*Pichia inositovora*) や、ピキア・ジャディニ (*Pichia jadinii*) JCM3617 等のピキア・ジャディニ (*Pichia jadinii*) や、ピキア・クルイベリ 変種セフアロセレナ (*Pichia kluyveri* var. *cephalocereana*) IF010722、ピキア・クルイベリ 変種エレモフィラ (*Pichia kluyveri* var. *eremophila*) IF010723、ピキア・クルイベリ 変種クルイベリ (*Pichia kluyveri* var. *kluyveri*) IF01165 等のピキア・クルイベリ (*Pichia kluyveri*) や、ピキア・メディア (*Pichia media*) JCM10737 等のピキア・メディア (*Pichia media*) や、ピキア・メタノリカ (*Pichia methanolica*) ATCC58403 等のピキア・メタノリカ (*Pichia methanolica*) や、ピキア・メチリボラ (*Pichia methylivora*) IF010705 等のピキア・メチリボラ (*Pichia methylivora*) や、ピキア・メキシカナ (*Pichia mexicana*) JCM1835 等のピキア・メキシカナ (*Pichia mexicana*) や、ピキア・メイエレ (*Pichia meyerae*) IF010727 等のピキア・メイエレ (*Pichia meyerae*) や、ピキア・ミシシッピエンシス (*Pichia mississippiensis*) JCM1703 等のピキア・ミシシッピエンシス (*Pichia mississippiensis*) や、ピキア・ノルベジエンシス (*Pichia norvegensis*) IF01694 等のピキア・ノルベジエンシス (*Pichia norvegensis*) や、ピキア・オニチス (*Pichia onychis*) IF01682 等のピキア・オニチス (*Pichia onychis*) や、ピキア・ペテルソニ (*Pichia petersonii*) IF01372 等のピキア・ペテルソニ (*Pichia petersonii*) や、ピキア・ピジペリ (*Pichia pijperi*) IF01290 等のピキア・ピジペリ (*Pichia pijperi*) や、ピキア・ポプリ (*Pichia populi*) IF010729 等のピキア・ポプリ (*Pichia populi*) や、ピキア・シュードカクトフィラ (*Pichia pseudocactophila*) IF010730 等のピキア・シュードカクトフィラ (*Pichia pseudocactophila*) や、ピキア・クエルカム (*Pichia quercuum*) JCM3659 等のピキア・クエルカム (*Pichia quercuum*) や、ピキア・ラボーレンシス (*Pichia rabaulensis*) IF01643 等のピキア・ラボーレンシス (*Pichia rabaulensis*) や、ピキア・サリカリア (*Pichia salicaria*) JCM3653 等のピキア・サリカリア (*Pichia salicaria*) や、ピキア・スコルティ (*Pichia scolyti*) JCM3654 等のピキア・

スコルティ (*Pichia scolyti*) や、ピキア・セゴビエンシス (*Pichia segobiensis*) JCM10740 等のピキア・セゴビエンシス (*Pichia segobiensis*) や、ピキア・スペルティネ (*Pichia spartinae*) JCM10741 等のピキア・スペルティネ (*Pichia spartinae*) や、ピキア・ストラスブルジエンシス (*Pichia strasburgensis*) JCM3660 等のピキア・ストラスブルジエンシス (*Pichia strasburgensis*) や、ピキア・シドウイオラム (*Pichia sydowiorum*) JCM9455 等のピキア・シドウイオラム (*Pichia sydowiorum*) や、ピキア・タニコーラ (*Pichia tannicola*) JCM8120 等のピキア・タニコーラ (*Pichia tannicola*) や、ピキア・ウイッカーミイ (*Pichia wickerhamii*) IF01278 等のピキア・ウイッカーミイ (*Pichia wickerhamii*) が挙げられる。

ロドトルラ (*Rhodotorula*) 属に属する微生物として、好ましくは、ロドトルラ・オーランティアカ (*Rhodotorula aurantiaca*) IF00754 等のロドトルラ・オーランティアカ (*Rhodotorula aurantiaca*) や、ロドトルラ・フラガリエ (*Rhodotorula fragaria*) JCM3930 等のロドトルラ・フラガリエ (*Rhodotorula fragaria*) や、ロドトルラ・グルティニス 変種ダイレネンシス (*Rhodotorula glutinis* var. *dairenensis*) IF00415 等のロドトルラ・グルティニス (*Rhodotorula glutinis*) や、ロドトルラ・グラミニス (*Rhodotorula graminis*) JCM3775 等のロドトルラ・グラミニス (*Rhodotorula graminis*) や、ロドトルラ・ホルディア (*Rhodotorula hordea*) JCM3932 等のロドトルラ・ホルディア (*Rhodotorula hordea*) や、ロドトルラ・ハイロフィラ (*Rhodotorula hylophila*) JCM1805 等のロドトルラ・ハイロフィラ (*Rhodotorula hylophila*) や、ロドトルラ・インゲニオサ (*Rhodotorula ingeniosa*) JCM9031 等のロドトルラ・インゲニオサ (*Rhodotorula ingeniosa*) や、ロドトルラ・ジャワニカ (*Rhodotorula javanica*) JCM9032 等のロドトルラ・ジャワニカ (*Rhodotorula javanica*) や、ロドトルラ・ミヌタ (*Rhodotorula minuta*) IF00715、ロドトルラ・ミヌタ (*Rhodotorula minuta*) IF00920、ロドトルラ・ミヌタ (*Rhodotorula minuta*) JCM3776、ロドトルラ・ミヌタ (*Rhodotorula minuta*) IF00387 等のロドトルラ・ミヌタ (*Rhodotorula minuta*) や、ロドトルラ・ムシラ

ギノサ (*Rhodotorula mucilaginosa*) IF00870 等のロドトルラ・ムシラギノサ (*Rhodotorula mucilaginosa*) や、ロドトルラ・ムスコラム (*Rhodotorula muscorum*) JCM1697 等のロドトルラ・ムスコラム (*Rhodotorula muscorum*) や、ロドトルラ・フィリア (*Rhodotorula philyla*) JCM3933 等のロドトルラ・フィリア (*Rhodotorula philyla*) や、ロドトルラ・パスツーラ (*Rhodotorula pustula*) JCM3934 等のロドトルラ・パスツーラ (*Rhodotorula pustula*) が挙げられる。

サッカロマイセス (*Saccharomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、サッカロマイセス・セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) IF00305、サッカロマイセス・セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) IF00565 またはサッカロマイセス・セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) JCM1818 等のサッカロマイセス・セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) や、サッカロマイセス・ルドウイジ (*Saccharomycodes ludwigii*) IF00798 等のサッカロマイセス・ルドウイジ (*Saccharomycodes ludwigii*) が挙げられる。

サッカロマイコプシス (*Saccharomycopsis*) 属に属する微生物として、好ましくは、サッカロマイコプシス・フィブリゲラ (*Saccharomycopsis fibuligera*) IF00105、サッカロマイコプシス・フィブリゲラ (*Saccharomycopsis fibuligera*) IF01744、サッカロマイコプシス・フィブリゲラ (*Saccharomycopsis fibuligera*) IF00105 等のサッカロマイコプシス・フィブリゲラ (*Saccharomycopsis fibuligera*) や、サッカロマイコプシス・マランガ (*Saccharomycopsis malanga*) IF01710 等のサッカロマイコプシス・マランガ (*Saccharomycopsis malanga*) や、サッカロマイコプシス・シェーニ (*Saccharomycopsis schoenii*) IF01579 等のサッカロマイコプシス・シェーニ (*Saccharomycopsis schoenii*) や、サッカロマイコプシス・シナエデンドラ (*Saccharomycopsis synnaedendra*) IF01604 等のサッカロマイコプシス・シナエデンドラ (*Saccharomycopsis synnaedendra*) が挙げられる。

サイトエラ (*Saitoella*) 属に属する微生物として、好ましくは、サイトエラ・コンプリカータ (*Saitoella complicata*) IAM12963 等のサイトエラ・コンプリカータ (*Saitoella complicata*) が挙げられる。

シゾblastosporion (Schizoblastosporion) 属に属する微生物として、好ましくは、シゾblastosporion・キロエンス (*Schizoblastosporion chiloense*) IF010841 等のシゾblastosporion・キロエンス (*Schizoblastosporion chiloense*) が挙げられる。

シゾサッカロマイセス (*Shizosaccharomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、シゾサッカロマイセス・ジャポニカス (*Shizosaccharomyces japonicus*) JCM8263 等のシゾサッカロマイセス・ジャポニカス (*Shizosaccharomyces japonicus*) や、シゾサッカロマイセス・オクトスボラス (*Shizosaccharomyces octosporus*) IF010373 等のシゾサッカロマイセス・オクトスボラス (*Shizosaccharomyces octosporus*) や、シゾサッカロマイセス・ポンベ (*Shizosaccharomyces pombe*) IF01628、シゾサッカロマイセス・ポンベ (*Shizosaccharomyces pombe*) IF00344 等のシゾサッカロマイセス・ポンベ (*Shizosaccharomyces pombe*) が挙げられる。

シロバシディウム (*Sirobasidium*) 属に属する微生物として、好ましくは、シロバシディウム・マグナム (*Sirobasidium magnum*) JCM6876 等のシロバシディウム・マグナム (*Sirobasidium magnum*) が挙げられる。

スボリディオボラス (*Sporidiobolus*) 属に属する微生物として、好ましくはスボリディオボラス・ジョンソニ (*Sporidiobolus johnsonii*) IF06903 等のスボリディオボラス・ジョンソニ (*Sporidiobolus johnsonii*) が挙げられる。

ステリグマトマイセス (*Sterigmatomyces*) 属に属する微生物として、好ましく

は、ステリグマトイセス・ハロフィラス (*Sterigmatomyces halophilus*) IF01488 等のステリグマトイセス・ハロフィラス (*Sterigmatomyces halophilus*) が挙げられる。ステリグマトスピリディウム (*Sterigmatosporidium*) 属に属する微生物として、好ましくは、ステリグマトスピリディウム・ポリモルファム (*Sterigmatosporidium polymorphum*) JCM6902 等のステリグマトスピリディウム・ポリモルファム (*Sterigmatosporidium polymorphum*) が挙げられる。

トルラスボラ (*Torulaspora*) 属に属する微生物として、好ましくは、トルラスボラ・デルブレキ (*Torulaspora delbrueckii*) CBS1146 等のトルラスボラ・デルブレキ (*Torulaspora delbrueckii*) が挙げられる。

トレメラ (*Tremella*) 属に属する微生物として、好ましくは、トレメラ・オーランティア (*Tremella aurantia*) JCM11327 等のトレメラ・オーランティア (*Tremella aurantia*) や、トレメラ・エンセファラ (*Tremella encephala*) JCM11329 等のトレメラ・エンセファラ (*Tremella encephala*) や、トレメラ・フォリアシア (*Tremella foliacea*) JCM11330 等のトレメラ・フォリアシア (*Tremella foliacea*) が挙げられる。

トリコスボロン (*Trichosporon*) 属に属する微生物として、好ましくは、トリコスボロン・ドメスティカム (*Trichosporon domesticum*) JCM9580 等のトリコスボロン・ドメスティカム (*Trichosporon domesticum*) や、トリコスボロン・レイバキイ (*Trichosporon laibachii*) JCM9934 等のトリコスボロン・レイバキイ (*Trichosporon laibachii*) や、トリコスボロン・モンテビディース (*Trichosporon montevideense*) JCM9937 等のトリコスボロン・モンテビディース (*Trichosporon montevideense*) や、トリコスボロン・ムコイデス (*Trichosporon mucoides*) JCM9939 等のトリコスボロン・ムコイデス (*Trichosporon mucoides*) や、トリコスボロン (*Trichosporon*) sp. IF0116 等のトリコスボロン (*Trichosporon*) sp. が挙げられる。

トリコスプロノイデス (*Trichosporonoides*) 属に属する微生物として、好ましくは、トリコスプロノイデス・メガチリエンシス (*Trichosporonoides megachiliensis*) CBS567.85 等のトリコスプロノイデス・メガチリエンシス (*Trichosporonoides megachiliensis*) や、トリコスプロノイデス・エドセファリス (*Trichosporonoides oedocephalis*) CBS568.85 等のトリコスプロノイデス・エドセファリス (*Trichosporonoides oedocephalis*) が挙げられる。

トリゴノプシス (*Trigonopsis*) 属に属する微生物として、好ましくはトリゴノプシス・バリアビリス (*Trigonopsis variabilis*) CBS4095、トリゴノプシス・バリアビリス (*Trigonopsis variabilis*) CBS4069、トリゴノプシス・バリアビリス (*Trigonopsis variabilis*) IF00671 等のトリゴノプシス・バリアビリス (*Trigonopsis variabilis*) が挙げられる。

ワルトマイセス (*Waltomyces*) 属に属する微生物として、好ましくは、ワルトマイセス・リポファー (*Waltomyces lipofer*) IF01288 等のワルトマイセス・リポファー (*Waltomyces lipofer*) が挙げられる。

ウィケラミエラ (*Wickerhamiella*) 属に属する微生物として、好ましくは、ウィケラミエラ・ドメルキエ (*Wickerhamiella domercqiae*) IF01857 等のウィケラミエラ・ドメルキエ (*Wickerhamiella domercqiae*) が挙げられる。

ウィリオプシス (*Williopsis*) 属に属する微生物として、好ましくは、ウィリオプシス・カリフォルニア (*Williopsis californica*) JCM3600、ウィリオプシス・カリフォルニア (*Williopsis californica*) JCM3605 等のウィリオプシス・カリフォルニア (*Williopsis californica*) や、ウィリオプシス・ムコサ (*Williopsis mucosa*) JCM6809 等のウィリオプシス・ムコサ (*Williopsis mucosa*) や、ウィリオプシス・サターナス 変種ムラキイ (*Williopsis saturnus* var.

mrakii) JCM3614、ウィリオプシス・サターナス 変種サルジエンテンシス (*Williopsis saturnus* var. *sargentensis*) IF01826、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) IF010697、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM1826、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM3594、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM3595、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM3596、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM3623、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM3624、ウィリオプシス・サターナス 変種サターナス (*Williopsis saturnus* var. *saturnus*) JCM9398、ウィリオプシス・サターナス 変種スアベロレンス (*Williopsis saturnus* var. *suaveolens*) IF010698、ウィリオプシス・サターナス 変種サブサフィシャンス (*Williopsis saturnus* var. *subsufficiens*) JCM3625、ウィリオプシス・サターナス 変種サブサフィシャンス (*Williopsis saturnus* var. *subsufficiens*) JCM3626 等のウィリオプシス・サターナス (*Williopsis saturnus*) が挙げられる。

ヤマダジマ (*Yamadazyma*) 属に属する微生物として、好ましくは、ヤマダジマ・ファリノサ (*Yamadazyma farinosa*) IF00193、ヤマダジマ・ファリノサ (*Yamadazyma farinosa*) IF010061、ヤマダジマ・ファリノサ (*Yamadazyma haplophila*) IF00947 等のヤマダジマ・ファリノサ (*Yamadazyma farinosa*) が挙げられる。

ヤロウイア (*Yarrowia*) 属に属する微生物として、好ましくは、ヤロウイア・リポリティカ (*Yarrowia lipolytica*) ATCC8661、ヤロウイア・リポリティカ (*Yarrowia lipolytica*) IF01209 やヤロウイア・リポリティカ (*Yarrowia lipolytica*) IF01548 等のヤロウイア・リポリティカ (*Yarrowia lipolytica*) が挙げられる。

尚、上記微生物のうち、I F O番号の付された微生物は(財)発酵研究所(I F O)発酵のインターネットカタログ(<http://www.info.or.jp>)に記載されており、該 I F Oから入手することができる。

C B S番号の付された微生物は The Centraalbureau voor Schimmelcultures(C B S)のインターネットカタログ(<http://www.cbs.knaw.nl>)に記載されており、該 C B Sから入手することができる。

ATCC番号の付された微生物は American Type Culture Collection(ATCC)のインターネットカタログ(<http://www.atcc.org>)に記載されており、該 ATCCから入手することができる。

I A M番号の付された微生物は、IAM Culture Collection(IAM)のインターネットカタログ(<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/misyst/ColleBOX/IAMcollection.html>)に記載されており、該 IAMから入手することができる。

J C M番号の付された微生物は Japan Collection of Microorganism(JCM)のインターネットカタログ(<http://www.jcm.riken.go.jp>)に記載されており、該 J C Mから入手することができる。

また、上記微生物は、U V照射やニトロソグアニジン処理等の通常の変異処理により得られる変異株、細胞融合もしくは遺伝子組換え法などの遺伝学的手法により誘導される組換え株などのいずれの株であってもよい。

また、組換え株の発現株としては、との菌株の他、大腸菌等のバクテリアや酵母などを用いてもよく、これらの組換え株も上記微生物という概念に含まれる。

本発明の製造方法においては、上記微生物の1種あるいは2種以上が菌体、菌体処理物及び／又は培養液として用いられる。

具体的には、上記微生物を培養して得られた菌体又はその培養液をそのまま用いることや、あるいは培養して得られた菌体を公知の手法で処理したもの、即ち、アセトン処理したもの、風乾または凍結乾燥処理したもの、菌体を物理的、化学

的または酵素的に破碎したもの等の菌体処理物を用いることができる。

また、これらの菌体または菌体処理物から、式(I)の3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体に作用し式(II)又は式(III)の光学活性3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体に変換するする能力を有する酵素画分を粗製物あるいは精製物として取り出して用いることも可能である。さらには、このようにして得られた菌体、菌体処理物、酵素画分等を通常の固定化技術を用いて、すなわち、ポリアクリルアミド、カラギーナンゲル等の担体に固定化したもの等を用いることも可能である。そこで本明細書において、「菌体及び／または該菌体処理物」の用語は、上述の菌体、菌体処理物、酵素画分、及びそれらの固定化物全てを含有する概念として用いられる。

また、上記微生物は、通常、培養して用いられるが、この培養については定法通り行うことができる。本微生物の培養の為に用いられる培地には本微生物が資化しうる炭素源、窒素源、及び無機イオン等が含まれる。炭素源としては、グルコース、フルクトース、サッカロース等の炭水化物、グリセロール、マンニトール、キシリトール、リビトール等のポリアルコール類、有機酸その他が適宜使用される。窒素源としては、NZアミン、トリプトース、酵母エキス、ポリペプトン、肉エキス、大豆抽出物などの有機窒素源、あるいは硫酸アンモニウム塩、硝酸アンモニウム塩などの無機窒素源、その他などが適宜使用される。無機イオンとしては、リン酸イオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、マンガンイオン、モリブデンイオンその他が必要に応じ適宜使用される。好気的条件下に、pH約3～10、好ましくはpH6～8、温度4～50℃、好ましくは25～40℃の適当な範囲に制御しつつ1～100時間行う。

(不斉還元方法)

本発明の製造方法は、原料として上記一般式(3)で表される3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体を用い、これに水性媒体中で上記微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を作用させて、光学活性3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体を製造するものである。

反応の方法としては、a) 上記培養微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液と上記一般式(3)で表される3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体とを水性媒体中で接触させる方法、b) 上記一般式(3)で表される3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体含有培地用い、培養と反応を同時に行う方法等が挙げられ、これらは適宜用いることができるが、工業的には、微生物増殖に転用されるエネルギーが無い方が好ましいため、上記a)の方法が好ましい。

反応系中の上記一般式(3)で表される3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体の濃度は0.0001～50%(w/v)、好ましくは0.01～5%(w/v)の範囲が望ましく、必要ならば反応の間、3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体は逐次添加してもよい。

上記水性媒体としては、リン酸カリウムやトリス-塩酸塩等を含有する緩衝能力を有する水溶液が一般的には用いられるが、反応中、pHをモニターし、塩酸や水酸化ナトリウム等の酸・アルカリによりpH変化を制御するのであれば緩衝成分を省略することもできる。

また、基質の溶解度を増加させるためメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド等の親水性溶媒を添加してもよいし、同じ目的でTween80やシュガーエステルのような界面活性剤を添加してもよい。

さらに、基質や生成物による反応阻害を抑えるために反応液の0.1～10倍容量程度の酢酸エチル、酢酸ブチル、ヘキサン、イソプロピルエーテル、四塩化炭素、1-オクタノール等の疎水性溶媒を添加することもできる。

反応液中には還元反応のエネルギー源としてグルコース、エタノール、イソプロピルアルコール、蟻酸等が基質の1～20倍モル等量含まれていることが好ましい。

また、還元反応において補酵素として利用される酸化型または還元型のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)またはニコチンアミドアデニンジヌク

レオチドリン酸(NADP)を0.001~0.1% (w/v)、添加すると効果的である。

さらに、補酵素の還元型への再生を促進するために、グルコース脱水素酵素、アルコール脱水素酵素、蟻酸脱水素酵素等を添加することも効果的である。

反応条件は、微生物の種類によっても異なるが、通常4~70°C、好ましくは20~50°C、さらに好ましくは28~42°Cの範囲で行い、pHは通常3~10、好ましくは5~9、さらに好ましくは6~8の範囲で行う。

反応形態としては、バッチ法でも連続法でも何れでも構わないが、連続法の場合には、式(I)の3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体、微生物の培養液、菌体及び/または該菌体処理物を、必要に応じて、適宜添加して行われ、また、目的生成物から分離された菌体をリサイクル使用しても良い。

上記反応で得られた光学活性3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル誘導体の採取方法としては、微生物などの固形分を遠心分離、フィルタープレス、限外濾過などの通常の分離装置によりを除去した後に反応液を有機溶媒による抽出、晶析、カラムクロマトグラフィー、濃縮、蒸留などの分離精製手段に供することにより分離することができ、分離精製手段は単独でまたは複数の手段を組み合わせて利用できる。

抽出に用いる有機溶媒としては、例えばブタノールなどのアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン等の炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ノルマルプチルなどのエステル類、ケトン類、エーテル類、これらの混合溶媒などが利用できる。

B-3) 光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル化合物

上記B-1)又はB-2)で得られる一般式(3')で表される光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル化合物は、新規化合物である。上記光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エ

ステル化合物の、好ましい具体例としては、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸メチルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸プロピルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸イソプロピルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸シクロプロピルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸ブチルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸イソブチルエステル、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸ターシャリーブチルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸メチルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸プロピルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸イソプロピルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸シクロプロピルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸ブチルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸イソブチルエステル、(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸ターシャリーブチルエステル等が挙げられる。

B-4) アミド化

上記B-1) 又はB-2) で得られる一般式(3')で表される光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル化合物は、上記B) 項における一般式(3)で表される化合物のアミド化反応の説明の部分に記載したのと同様の方法で、 $R^1 R^1' NH$ (R^1 及び R^1' は前記と同義である。)で表されるアミン類と反応させ、アミド化することにより、上記一般式(1)で表される化合物へ誘導化することができる。

C) アミド基の還元反応

上記光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオンアミド類の

アミド基の還元方法としては、公知のアミド基の還元方法を挙げることができ、具体的には、ボラン系還元剤又はアルミニウム系還元剤を用いて還元反応を行うことができる。

上記ボラン系還元剤として具体的には、ジボラン (B_2H_6) ; 又は、ボラン (BH_3) のテトラヒドロフラン錯体、ジエチルエーテル錯体、ジメチルアミン錯体、ピリジン錯体、ジメチルスルフィド錯体、トリメチルアミン錯体等のボランの錯体が挙げられる。また、水素化ホウ素ナトリウムと硫酸ジメチル、ヨウ素等とを反応させ、系中で、ボランを調製し、反応に用いる方法も挙げられる。このうちボランのジメチルスルフィド錯体又はテトラヒドロフラン錯体が好ましく、特に好ましくはテトラヒドロフラン錯体である。

上記アルミニウム系還元剤としては、具体的には、アルミニウムハイドライド、ナトリウムアルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド又はナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライドが挙げられる。このうち好ましくはリチウムアルミニウムハイドライド又はナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライドであり、特に好ましくは工業的に入手可能なナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド(Red-A1(登録商標))である。

用いる還元剤の使用量としては、アミド基の種類に応じて必要なヒドリドのモル数が変わるために、基質に合わせて必要当量数以上となるよう用いればよいが、一般的には、1級アミンのアミド基の場合ヒドリドとしては7当量以上、2級アミンのアミド基の場合ヒドリドとしては6当量以上、3級アミンのアミド基の場合ヒドリドとしては5当量以上用いるのがよいとされている。

但し、還元剤の使用量が多すぎると基質の水素化分解等の副反応が起こり好ましくないので、通常、基質に対するヒドリドの量として30当量以下、好ましくは15当量以下、特に好ましくは13.5当量以下の範囲で用いられる。

基質と還元剤との接触方法としては、基質溶液に還元剤溶液を添加する方法、還元剤溶液に基質溶液を添加する方法等が挙げられ、これらは必要に応じ液を冷却して行っても良い。

用いる溶媒は、還元剤を不活性化させないものであれば特に限定されないが、具体的にはジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒；トルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒が挙げられる。このうちボラン系還元剤を用いる場合にエーテル系溶媒が好ましく、特に好ましくはテトラヒドロフランであり、アルミニウム系還元剤を用いる場合には、芳香族系溶媒が好ましく、特に好ましくはトルエンである。

反応温度は、ボラン系還元剤を用いる場合には、低温だと反応時間が長くなる傾向が高いので、通常、室温以上の温度～用いる溶媒の沸点までの範囲となり、アルミニウム系還元剤を用いる場合には、通常、0～100°C、好ましくは20～60°Cの範囲である。

所定時間反応を行った後、必要に応じて氷等を用いて冷却しながら、反応液に水（通常、基質に対して0.5倍体積量以上10倍体積量以下、好ましくは1倍体積量以上5倍体積量以下）を添加し反応を終了させる。このとき、処理液のpHが4以上、好ましくはpH4.5以上、特に好ましくはpH4.6以上の範囲に制御して行うとなるようにするのが好ましい。

ここで、ボラン系の還元剤を用いた場合には、不活性化した還元剤の除去効率の点で、通常、pH7未満、より好ましくはpH6以下、更に好ましくはpH5.5以下、特に好ましくはpH5以下で酸処理を行うのが好ましく、アルミニウム系還元剤を用いた場合には塩基性条件下で処理を行うのが好ましい。

上記酸処理に用いられる酸としては、反応液のpHが適正な範囲に制御できる限りにおいて特に限定されないが、具体的には希塩酸、希硫酸などの鉄酸；または、蟻酸、酢酸等のカルボン酸類、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類などの有機酸が挙げられ、好ましくは希塩酸またはC₁～C₄のカルボン酸類であり、特に好ましくは酢酸である。

上記塩基処理に用いられる塩基としては、通常、反応終了後の精製時に容易に分離できる無機塩基が用いられる。上記無機塩基としては、水に溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には、アンモニア；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水

酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；炭酸水素カルシウム、炭酸水素バリウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルキル金属炭酸塩；炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ土類炭酸塩類が挙げられる。使用量は、アルミニウム系還元剤を不活性化させるのに必要な分あれば構わない。また無機塩基は、固体や気体のまま使用しても、水溶液の状態で用いても構わない。

上記処理後、目的のアミン類を有機溶媒で抽出してから、濃縮・クロマト精製・晶析等の一般的な精製法を組み合わせることにより単離することができるが、光学純度の維持及び手取り收率の向上等の観点からそれぞれ以下のような後処理方法を行う方が好ましい。

C-1) ボラン系還元剤を用いた還元反応の後処理

ボラン系還元剤を用いた場合、還元反応終了後、得られる含ホウ素化合物をケトン類共存下、酸性又は塩基性条件下で加水分解するのが好ましい。

含ホウ素化合物を加水分解するにあたっては、上記還元反応終了後の反応液そのまま用いてもよいし、上記反応液から目的生成物である3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の単離を一般的な単離操作により行った後に、残った含ホウ素化合物含有有機層を用いてもよい。

上記含ホウ素化合物含有有機層にケトン類と水、さらには塩基又は酸を添加し加熱することにより加水分解を行う。ここで、反応基質が光学活性体である場合には、不斉炭素のラセミ化を防ぐために、塩基性条件下での加水分解を行うのが好ましい。

使用するケトンに関しては特に限定されないが、加水分解後の除去操作が容易である沸点が120°C以下のケトン類が好ましく、このうち、2-ペントノン、3-ペントノン、メチルエチルケトン又はアセトンがより好ましく、特に好ましくはメチルエチルケトン又はアセトンである。ケトンの使用量は、通常、3-ヒドロキシー3-(2-チエニル)プロピオニアミド類に対して、0.1~100

体積倍量用いられ、好ましくは1～10体積倍量である。

反応に使用する水の量は、塩基又は酸を溶解させ、含ホウ素化合物を加水分解するのに充分なだけあれば、構わないが、通常は、生成する3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類に対して、1～100倍体積量用いられ、好ましくは、5～30倍体積量である。

塩基としては、通常、反応終了後の精製時に容易に分離できる無機塩基が用いられる。上記無機塩基としては、水に溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；炭酸水素カルシウム、炭酸水素バリウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルキル金属炭酸塩；炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ土類炭酸塩類が挙げられる。使用量は、含ホウ素化合物を充分に加水分解できる量があれば、構わないが、通常は、使用するホウ素系還元剤に対して、3倍モル量以上用いるのが好ましい。

使用する酸としては、pHが適正に制御できる限りは特に限定されないが、具体的には、塩酸、硫酸などの鉱酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類；又は、蟻酸、酢酸、酪酸、安息香酸等のカルボン酸類が挙げられる。好ましくは、塩酸または炭素数2～4のカルボン酸類であり、特に好ましくは、安価に入手可能である酢酸である。また酸性条件下での加水分解においては、処理時の反応系中のpHが3以上であることが好ましい。特には、反応基質が光学活性体である場合には、不斉炭素のラセミ化を防ぐために、上記酸処理をpH4以上、好ましくはpH4.5以上、特に好ましくはpH4.6以上の範囲に制御して行うとなるようにするのが好ましい。

加水分解の際の反応温度は、通常0°C～80°C、好ましくは20°C～60°Cの範囲であり、反応時間については通常30分～12時間の間であり、また反応圧力に関しては、通常、常圧であるが、必要に応じて加圧下でも減圧下でも差し支えない。

上記加水分解後、抽出・濃縮を行い、生成した3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を単離することができる。このときさらに必要に応じて、蒸留、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製方法を用いることにより、さらに精製し高純度の3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を得ることもできる。

C-2) アルミニウム系還元剤を用いた還元反応の後処理

アルミニウム系還元剤を用いた還元反応終了後、得られる3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類と水溶性キレート剤と接触させるのが好ましい。

3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を水溶性キレート剤と接触させるにあたっては、アルミニウム系還元剤を不活性化した反応液に必要に応じて有機溶媒を加え、分取した有機層をそのまま用いてもよいし、アルミニウム系還元剤を不活性化した反応液から抽出・濃縮した粗3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を有機溶媒に再溶解させたもの、あるいは、上記粗3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を晶析、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製操作を経て単離した後に再度有機溶媒に溶解させたものであってもよい。

上記有機溶媒としては、3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を溶解し、水と分離するものであれば特に限定されないが、具体的には、ジエチルエーテル、n-プロピルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられ、このうち、ヒドロキシアルキルアミン類の溶解性が高く、安価で入手できる酢酸エチル又はトルエンが特に好ましい。上記の溶媒は、単独でも2つ以上の混合物として使用しても良い。

溶媒の使用量は、生成するヒドロキシアルキルアミンが充分に溶解できる量あ

れば良い。通常は、ヒドロキシアルキルアミンに対して、1～100倍体積量用いられ、好ましくは、5～30倍体積量である。

(キレート剤)

水溶性キレート剤は、アルミニウムの水溶性錯体を形成するものであれば、特に限定されないが、具体的には、シュウ酸；酒石酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、マンデル酸等のヒドロキシカルボン酸類；酒石酸ジアンモニウム、酒石酸ジカリウム、酒石酸ジナトリウム、酒石酸カリウムナトリウム、酒石酸モノカリウム、酒石酸モノナトリウム等の上記ヒドロキシカルボン酸類のナトリウム、カリウム、アンモニウム塩類；ニトリロ三酢酸（NTA）、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のアミノポリカルボン酸類；エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム等の上記アミノポリカルボン酸のナトリウム、カリウム、アンモニウム塩類等が挙げられる。このうち入手のし易さの点からヒドロキシカルボン酸類又はアミノポリカルボン酸類が好ましく、その他コスト等総合的に判断すると酒石酸及びEDTAが特に好ましい。

キレート剤の使用量としては、上記還元反応で使用したアルミニウム系還元剤1モルに対して、0.0001モル以上、好ましくは0.001モル以上、より好ましくは0.01モル以上の範囲で用いられる。一方、上限としては50モル以下、好ましくは10モル以下、より好ましくは5モル以下、より好ましくは1モル以下、更には好ましくは0.5モル以下で十分である。

(接触方法)

水溶性キレート剤を3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類と接触させるに当たっては、通常、水溶液として接触させる。

ここで、キレート剤としてヒドロキシカルボン酸などの酸性水溶性キレート剤を用いる場合には、水溶液中に塩基を加えPHが7以上に調整しておくのが好ましい。

上記塩基としては、反応終了後の精製時に容易に分離できる無機塩基が好まし

い。上記無機塩基としては、水に溶解するものであれば特に限定されないが、具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；炭酸水素カルシウム、炭酸水素バリウム等のアルカリ土類金属重炭酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルキル金属炭酸塩；炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ土類炭酸塩類が挙げられる。

使用量は、キレート剤中のカルボン酸部位に対する中和に必要な分あれば構わない。また無機塩基は、固体のまま使用しても、水溶液に状態で用いても構わない。

また、3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類自体水溶性が高いため、有機溶媒による抽出を効率よく行うために、水溶液中に塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム等の中性無機試薬を加えておくことが好ましい。

水溶液の使用量は、生成するアルミニウムの水溶性キレート錯体が充分に溶解できる量あれば良い。通常は、3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類に対して、1～100倍体積量用いられ、好ましくは、5～30倍体積量である。

接触温度は、特に限定されないが、通常0～100°C、好ましくは、5～70°Cの範囲である。

またキレート剤によるアルミニウム除去が有効に行われるよう、水溶性キレート剤水溶液と3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類含有有機層と接触させるに当たっては、2層系になるため充分に攪拌を行うことが好ましい。

上記処理後、必要に応じ更に有機溶媒を加え3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を抽出した有機層を濃縮した後、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製方法を用いることにより、単離・精製することができる。

上記の方法で得られる光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロ

パノール類は、アルミニウム系還元剤を用いて還元を行っているにもかかわらず、不純物として含有されるアルミニウム系還元剤由来のアルミニウム含量は、通常、500 ppm以下、好ましくは300 ppm以下、より好ましくは100 ppm以下、更に好ましくは50 ppm以下、特に好ましくは30 ppm以下であり、この程度のアルミニウム含量であれば、さらなる誘導化の過程において除去が簡便であり、医農薬中間体として好ましい化合物である。

以上 の方法で得られる光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の光学純度は原料の光学活性なアミドの光学純度に依存するが、通常、80%ee以上、好ましくは90%ee以上、特に好ましくは95%ee以上と原料の光学純度を損なうことなく目的物を効率よく得ることができる。

D) 水酸基の保護

また、上記で得られた該光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類は、さらにその水酸基を保護することで医農薬中間体として有用な3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール誘導体を製造することができる。

上記水酸基の保護法としては、エーテル化、シリル化、カーボネート化、スルホネート化等、一般的な水酸基の保護方法を任意に用いることができ、好ましくは、塩基性条件下での保護方法を用いるのがよい。

例えば、具体的には、特許登録第2549681号公報記載のように、1-フルオロナフタレンのようなハロゲン化物をジメチルアセトアミドのような極性溶媒中、60%水素化ナトリウム等の塩基の存在下で、必要に応じて加熱して水酸基の保護を行う方法が挙げられる。

特に(1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールのナフチル化物は、Journal of labeled compounds and radiopharmaceuticals vol.36, No.3, 213-223(1995)に記載のように抗うつ薬として有用であることが知られている。

<実施例>

以下、実施例を示し、さらに詳しく本発明について説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に制約されるものではない。実施例中、e.e.はエナンチオマー過剰率を示す。

(製造例 1) 3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

24°Cで60%水素化ナトリウム10.16gと炭酸ジエチル78gとをテトラヒドロフラン60mlで仕込んで昇温、還流させた。該温度(79°C)で、2-アセチルチオフェン20gをテトラヒドロフラン20mlに溶解させた溶液を50分かけて滴下した。その後1時間、該温度で攪拌し、反応が終了したところで氷冷した。反応液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、反応収率は94%であった。

あらかじめ4N塩酸水63mlを氷冷しておき、そこへ氷冷しておいた反応液を内温が10°Cぐらいに保たれるように滴下した。滴下後pH=6であった。次に分液をして水層をさらにトルエン40mlで3回抽出し、先ほどの有機層を合わせて飽和食塩水20mlで洗浄した。次に一部濃縮した後にビグリュ一管をつけて精留を行い、128~130°Cの画分(4mmHgで蒸留)で水素化ナトリウム由来のオイル分を含む3-オキソ-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル26.9g(純度87%、収率74%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.27(t, 3H, J=8Hz), 3.92(s, 2H), 4.21(q, 2H, J=8Hz), 7.15(dd, 1H, J=5Hz, 1Hz), 7.70(d, 1H, J=5Hz), 7.74(d, 1H, J=1Hz)

尚、液体クロマトグラフィーの条件は以下の通り。

MCI-Gel ODS 15cm(三菱化学社製) 40°C

アセトニトリル:50mM酢酸アンモニウム水溶液=50:50(0.7ml/min)

検出波長 UV 254 nm

(製造例 2) 3-オキソ-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

24°Cで60%水素化ナトリウム13.31 gと炭酸ジエチル56.1 gとをテトラヒドロフラン105 mlで仕込んで60°Cまで昇温した。該温度で、2-アセチルチオフェン30 gをテトラヒドロフラン15 mlに溶解させた溶液を120分かけて滴下した。その後1時間、該温度で攪拌し、反応が終了したところで氷冷した。反応液を上記製造例1と同様の条件により液体クロマトグラフィーで分析したところ、反応収率は99%であった。

あらかじめ4 N塩酸水87.4 mlを氷冷しておき、そこへ氷冷しておいた反応液を内温が10°Cぐらいに保たれるように滴下した。滴下後 pH=1.5であったため、25%水酸化ナトリウム水溶液でpH=7に調整した。分液をして水層をさらにトルエン30 mlで1回抽出し、先ほどの有機層を合わせて25%食塩水30 mlで洗浄した。得られた有機層を圧力50 mmHgになるまで濃縮した。次にNaH由来のオイル分を分離するため、アセトニトリル30 ml、ヘプタン30 mlを25°Cで加え、30分攪拌した後、ヘプタン層を分液することでオイル分を除いた。アセトニトリル層を濃縮(圧力5 mmHg)することにより、3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル 46.3 g(純度92%、収率90%)を得た。

(製造例 3) 3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

24°Cで60%水素化ナトリウム0.254 gと炭酸ジエチル1.95 gとをテトラヒドロフラン1.5 mlで仕込んで昇温、還流させた。該温度(79°C)で、2-アセチルチオフェン0.5 gをテトラヒドロフラン1 mlに溶解させた溶液を15分かけて滴下した。その後1時間、該温度で攪拌し、反応が終了したところで、反応液を上記製造例1と同様の条件により液体クロマトグラフィーで

分析したところ、反応収率は 89 % であった。

(参考例 1)

24 °Cで 60 % 水素化ナトリウム 0.254 g をテトラヒドロフラン 1.5 mL で仕込んで昇温、還流させた。該温度 (79 °C) で炭酸ジエチル 1.95 g と 2-アセチルチオフェン 0.5 g をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させた溶液を 15 分かけて滴下した。その後 1 時間、該温度で攪拌し、反応が終了したところで、反応液を上記製造例 1 と同様の条件により液体クロマトグラフィーで分析したところ、反応収率は 83 % であった。

(製造例 4) 3-オキソ-3-(2-チエニル) プロピオン酸エチルエステルの合成

炭酸ジエチル 194.7 g (1.65 mol) に、tert-ブロキシカリウム 71.1 g (0.63 mol) を 60~65 °C にて添加し、60~65 °C にて 1 時間攪拌後、2-アセチルチオフェン 50 g (0.40 mol) のトルエン 180 mL 溶液を 70~75 °C にて滴下し、75~80 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水 725 g を加えて酢酸エチル 600 mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄後濃縮し、減圧蒸留して 65.2 g の 3-オキソ-3-(2-チエニル) プロピオン酸エチルエステルを得た (収率 83 %)。

(製造例 5) N-メチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロピオンアミドの合成

参考例 1 で得られた 3-オキソ-3-(2-チエニル) プロピオン酸エチルエステル 5 g (25.25 mmol) のメタノール 20 mL 溶液に 40 % メチルアミン / メタノール溶液 9.8 g (126.26 mmol) を加えて室温にて 19 時間攪拌した。反応後、溶媒および過剰のメチルアミンを減圧留去し、N-メチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロピオンアミドの結晶 4.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.85, 2.87 (s, 3H, メチルアミド基由来の回転異性体)、3.90 (s, 2H)、7.15 (m, 1H)、7.17 (d d, 1H, J=4.8Hz, 3,8Hz)、7.74 (dd, 1H, J=4.8Hz, 1.0Hz)、7.83 (dd, 1H, J=3.8Hz, 1.0Hz)

実施例1 (S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

30mlのフラスコにトリエチルアミン2.34g (23.11mmol) および乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す) 3mlを仕込み、次いで氷冷下にギ酸1.01g (21.90mmol) および製造例4で得られた3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル 4.02g (20.28mmol) を加え、最後にRuCl(p-シメン)[(S,S)-N-p-トルエンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (以下RuCl(p-cymene) (SS-TsDPEN) と略す) 6.6mg (0.01mmol) を加え、50°Cにて42時間攪拌した。反応後、氷冷下に水2mlを加え、10%塩酸を加えてpH2として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して3.83gの(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルを得た(収率94%)

また、光学純度は、以下の条件による高速液体クロマトグラフィーにより決定し、97.5%ee。

であった。

Chiralcel OD (ダイセル社製) 35°C

n-ヘキサン：2-プロパノール=90:10 (1ml/min)

検出波長 UV 230nm

実施例2 (S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

200 ml のフラスコにトリエチルアミン 16.71 g (165 mmol) および乾燥DMF 20 ml を仕込み、次いで氷冷下にギ酸 7.20 g (156 mmol) および製造例4で得られた3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル 28.57 g (144 mmol) を加え、最後にRuCl(p-cymene) (SS-TsDPEN) 45.8 mg (0.072 mmol) を加え、50°Cにて40時間攪拌した。反応後、氷冷下に水 14 ml を加え、10% 塩酸を加えて pH 2 として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧濃縮し、減圧蒸留して 26.53 g の (S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルを得た（収率 92%）。

また、光学純度は、実施例1と同様にして決定し、97.5%eeであった。

実施例3 微生物を用いた光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの合成

グルコース 2%、酵母エキス 1%、ポリペプトン 1%、麦芽エキス 0.6% の組成からなる水溶液を培地とし、これにフィロバシディウム ユニグッタラタム (*Filobasidium uniguttatum*) IFO 0699 株を接種し、28°Cで24時間好気的に培養した。培養終了後、培養液 (1 mL) を集め、遠心分離し菌体を単離した。基質となる3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルは、欧州特許出願公開 751427号に記載の方法に従って合成した。該菌体をグルコース 100 mM、3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル 0.24%、NADH 0.01%、NADPH 0.01%、トリス塩酸バッファー 100 mM (pH 7.5) からなる反応液 200 μL に懸濁し、30°Cで振とう反応させた。反応開始 18 時間後 2-プロパノール 800 μL を添加し、遠心分離にて除菌後、上清サンプルをHPLCにて分析した。HPLCカラムはChiralpak AD-RH(ダイセル製)を使用し、以下の条件で分析した。

温度：35°C

検出器：UV検出器（245 nm）

溶離液：70% 10 mMリン酸緩衝液（pH 6.0）、30%アセトニトリル
流速：1 ml/min

Bieberらの方法（J. Organic Chem., 62巻、26号、9061-9064頁、1997年）により合成した3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルのラセミ体を標準として上記条件で分析し、得られた2つのピーク（図1の保持時間9.3分および10.5分のピーク）の旋光性を分析することにより、(R)一体（図1の保持時間9.3分）および(S)一体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル（図1の保持時間10.5分）のピークを同定した。反応液を分析したところ、(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルと同じ検出時間にピークが生じていることが確認された。

また、上記HPLC条件により分離されたピークを分取・精製して得られた(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルと推定される物質（図2）をNMRにより解析した（図3）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.86 (d, 1H, J = 2 Hz), 2.87 (d, 1H, J = 5 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7 Hz), 5.38 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 5 Hz)

m/z : 200

また、NMRを用いた新Moshier法（有機合成化学協会誌 51巻 462-470頁、1993年）により、絶対配置は(S)体であると決定した。以上により、上記反応により生成している物質は(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルと同定された。

生成した(S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルの濃度は729mg/L、この光学純度は99.5%eeであった。

その他各種微生物について同様の実験を行った結果を表1に示す。(R)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルについても、上記

と同様にNMR解析することにより同定することができた。

表 1

菌株	生成物	生成物	(mg/L)	(% e. e.)
	濃度	光学純度		
<i>Arthrobacter atrocyaneus</i> JCM1329	9.77	4.53	R	
<i>Candida albicans</i> IF00759	1580	56.2	R	
<i>Candida holmii</i> IF01629	1250	55.2	R	
<i>Candida parapsilosis</i> CBS604	2.63	>99.8	R	
<i>Candida parapsilosis</i> IF01396	5.91	79.4	R	
<i>Candida vaccinii</i> JCM9446	2190	39.2	R	
<i>Candida valida</i> IF010318	406	87.2	R	
<i>Cryptococcus humiculus</i> IF010250	389	58.1	R	
<i>Kloeckera corticis</i> IF00631	446	49.4	R	
<i>Kloeckera corticis</i> IF01097	40.3	5.31	R	
<i>Kodamaea ohmeri</i> IF00158	839	1.10	R	
<i>Leucosporidium scottii</i> IF01212	723	20.7	R	
<i>Metschnikowia bicuspidata</i> var. californica IF010787	1680	42.6	R	
<i>Metschnikowia krissii</i> IF01677	300	22.9	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IAM12196	626	44.5	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IAM12197	247	59.2	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IF00863	393	96.6	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IF010796	684	64.8	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IF01407	833	32.4	R	
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> IF01678	1810	46.4	R	
<i>Paenibacillus alvei</i> IF03343	438	>99.8	R	
<i>Pichia angophorae</i> IF010016	781	88.5	R	
<i>Pichia bovis</i> IF00872	922	98.6	R	
<i>Pichia cactophila</i> JCM1830	889	48.7	R	
<i>Pichia chambardii</i> IF01274	259	21.2	R	
<i>Pichia fluxuum</i> JCM3646	323	19.9	R	
<i>Pichia japonica</i> IF010721	1370	51.4	R	
<i>Pichia lynferdii</i> IF010724	1310	73.4	R	
<i>Pichia manshurica</i> IF00181	628	22.2	R	

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物	(mg/L)	(% e. e.)
	濃度	光学純度		
<i>Pichia manshurica</i> IF00864	1110	76.5	R	
<i>Pichia misumaiensis</i> IF010221	296	1.37	R	
<i>Pichia naganishii</i> IF01670	1120	94.5	R	
<i>Pichia nakasei</i> JCM1699	285	42.3	R	
<i>Pichia nakazawai var. akitaensis</i> JCM10738	96.6	12.0	R	
<i>Pichia nakazawai var. nakazawai</i> JCM7529	402	6.48	R	
<i>Pichia phlogaea</i> JCM10739	580	50.6	R	
<i>Pichia rhodanensis</i> JCM3649	72.8	78.9	R	
<i>Pichia silvicola</i> JCM3627	33.2	71.6	R	
<i>Pichia subpelliculosa</i> IF00808	352	33.5	R	
<i>Pichia toletana</i> IF01275	188	28.0	R	
<i>Pichia trehalophila</i> JCM3651	120	41.8	R	
<i>Pichia triangularis</i> JCM2379	192	97.7	R	
<i>Pichia veronae</i> IF01667	390	14.3	R	
<i>Saccharomyces exiguum</i> IF01170	1930	79.2	R	
<i>Ambrosiozyma ambrosiae</i> IF010835	179	87.1	S	
<i>Ambrosiozyma cicatricosa</i> JCM7598	481	75.0	S	
<i>Ambrosiozyma monospora</i> IF01965	318	>99.8	S	
<i>Ambrosiozyma monospora</i> JCM7599	492	66.5	S	
<i>Ambrosiozyma philentoma</i> JCM7600	193	>99.8	S	
<i>Ambroziozyma platypodis</i> IF01471	1330	11.8	S	
<i>Brettanomyces anomalus</i> IF00627	344	>99.8	S	
<i>Brettanomyces bruxellensis</i> IF00629	739	99.3	S	
<i>Brettanomyces bruxellensis</i> IF00797	305	98.9	S	
<i>Brettanomyces naardenensis</i> IF01588	2360	92.5	S	
<i>Brevibacterium sacchrolyticum</i> ATCC14066	1120	>99.8	S	
<i>Bullera pseudoalba</i> JCM5290	280	>99.8	S	
<i>Bullera unica</i> JCM8932	178	>99.8	S	

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
Candida lambica JCM9557	50.6	>99.8 S
Candida boidinii IF010035	731	96.5 S
Candida boidinii IF010240	1670	65.2 S
Candida boidinii IF010329	1270	90.2 S
Candida boidinii IF010574	1610	74.0 S
Candida cylindracea ATCC14830	101	86.8 S
Candida deserticola IF010232	276	>99.8 S
Candida famata ATCC20850	26.3	77.8 S
Candida famata IF00856	73.6	>99.8 S
Candida glabrata ATCC15126	278	39.2 S
Candida glabrata IF00005	2.16	2.57 S
Candida glabrata IF00622	560	67.2 S
Candida glaebosa IF01353	152	>99.8 S
Candida globosa IF00953	160	>99.8 S
Candida gropengiesseri IF00659	131	10.5 S
Candida intermedia IF00761	1020	1.11 S
Candida krusei IF00201	496	>99.8 S
Candida krusei IF01162	440	>99.8 S
Candida krusei IF01664	258	91.3 S
Candida krusei JCM1608	384	>99.8 S
Candida krusei JCM1609	329	>99.8 S
Candida krusei JCM1712	408	>99.8 S
Candida krusei JCM2284	379	>99.8 S
Candida krusei JCM2341	356	>99.8 S
Candida magnoliae IF00705	2070	31.4 S
Candida maitosa IF01977	384	70.3 S
Candida melinii IF00747	507	84.7 S
Candida melinii JCM2276	57.7	28.2 S
Candida molischiana IF010296	61.7	86.8 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物	(mg/L)	(% e. e.)
	濃度	光学純度		
<i>Candida norvegensis</i> JCM2307	349	90.7	S	
<i>Candida parapsilosis</i> IF00585	24.8	>99.8	S	
<i>Candida pini</i> IF01327	370	99.2	S	
<i>Candida quercuum</i> IF01576	146	>99.8	S	
<i>Candida rugosa</i> IF00591	3.27	>99.8	S	
<i>Candida sake</i> IF00435	484	55.3	S	
<i>Candida solani</i> IF00762	660	91.3	S	
<i>Candida tropicalis</i> IF00006	423	89.6	S	
<i>Candida tropicalis</i> IF00199	279	91.3	S	
<i>Candida tropicalis</i> IF00618	261	95.3	S	
<i>Candida tropicalis</i> IF01647	62.6	70.3	S	
<i>Candida utilis</i> IAM4961	181	94.1	S	
<i>Candida utilis</i> IF00396	238	95.1	S	
<i>Candida vartiovaarae</i> JCM3759	20.4	76.3	S	
<i>Candida zeylanoides</i> CBS6408	111	91.3	S	
<i>Candida zeylanoides</i> IF010325	162	72.8	S	
<i>Candida zeylanoides</i> JCM1627	169	62.6	S	
<i>Citeromyces matritensis</i> IF00651	165	94.1	S	
<i>Citeromyces matritensis</i> IF00954	67.3	>99.8	S	
<i>Corynebacterium acetoacidophilum</i> ATCC13870	1460	>99.8	S	
<i>Corynebacterium ammoniagenes</i> JCM1305	1190	>99.8	S	
<i>Corynebacterium flavescent</i> JCM1305	889	>99.8	S	
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ATCC13032	1260	>99.8	S	
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ATCC13826	1350	>99.8	S	
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ATCC13869	1060	>99.8	S	
<i>Corynebacterium variabile</i> JCM2154	637	>99.8	S	
<i>Cryptococcus aerius</i> IF00377	1210	>99.8	S	
<i>Cryptococcus aerius</i> IF01322	311	>99.8	S	
<i>Cryptococcus alubidus</i> IF00378	619	99.1	S	

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
<i>Cryptococcus alubidus</i> IF00612	202	98.7 S
<i>Cryptococcus cellulolyticus</i> JCM9707	175	>99.8 S
<i>Cryptococcus curvatus</i> IF01159	115	>99.8 S
<i>Cryptococcus heveanensis</i> JCM3693	374	>99.8 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> DSM70766	1020	>99.8 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> IF01898	2020	99.2 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>laurentii</i> CBS2174	444	98.7 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>laurentii</i> CBS5297	266	>99.8 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>laurentii</i> CBS5746	228	>99.8 S
<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>laurentii</i> CBS7140	89.4	>99.8 S
<i>Cryptococcus luteolus</i> IF00411	311	98.4 S
<i>Cryptococcus magnus</i> JCM9038	693	>99.8 S
<i>Cryptococcus terreus</i> IF00727	1930	>99.8 S
<i>Cryptococcus terreus</i> JCM8975	537	>99.8 S
<i>Cryptococcus yarrowii</i> JCM8232	61.4	>99.8 S
<i>Cystofilobasidium bisporidii</i> JCM9050	77.3	>99.8 S
<i>Cystofilobasidium capitatum</i> JCM3793	125	>99.8 S
<i>Cystofilobasidium infirmominiatum</i> JCM3797	220	>99.8 S
<i>Cystofilobasidium infirmominiatum</i> JCM8159	90.7	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>fabryi</i> JCM1441	186	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>fabryi</i> JCM2104	135	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> IF00032	186	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> IF00034	160	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> IF00060	222	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> IF00855	347	91.6 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> JCM1521	57.8	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> JCM2192	46.5	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> JCM2194	71.3	>99.8 S
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i> JCM2196	123	94.6 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物	(mg/L)	(% e. e.)
	濃度	光学純度		
<i>Debaryomyces maramus</i> JCM1528	85.8	>99.8	S	
<i>Debaryomyces melissophilus</i> JCM1707	24.2	>99.8	S	
<i>Debaryomyces polymorphus</i> JCM3647	88.9	8.50	S	
<i>Debaryomyces pseudopolymorphus</i> JCM3652	131	75.7	S	
<i>Debaryomyces robertsiae</i> IF01277	180	92.0	S	
<i>Debaryomyces vanrijiae</i> var. <i>vanrijiae</i> JCM3657	295	96.4	S	
<i>Debaryomyces vanrijiae</i> var. <i>yarrowii</i> JCM6190	132	39.4	S	
<i>Dekkera bruxellensis</i> CBS2796	562	99.2	S	
<i>Endomyces decipiens</i> IF00102	347	96.9	S	
<i>Exophiala dermatitidis</i> IF06421	119	77.0	S	
<i>Exophiala dermatitidis</i> IF08193	169	55.5	S	
<i>Felloomyces fuzhouensis</i> IF010374	36.3	>99.8	S	
<i>Filobasidium capsuligenum</i> IF01119	88.3	83.6	S	
<i>Filobasidium capsuligenum</i> IF01185	1040	99.5	S	
<i>Filobasidium elegans</i> IF010881	672	98.5	S	
<i>Filobasidium floriforme</i> IF010886	804	97.8	S	
<i>Filobasidium floriforme</i> IF01603	702	98.5	S	
<i>Filobasidium globisporum</i> IF010887	627	97.9	S	
<i>Filobasidium uniguttatum</i> IF00699	729	99.5	S	
<i>Hanseniaspora guilliermondii</i> IF01411	26.7	83.5	S	
<i>Hanseniaspora uvarum</i> IF01755	20.1	52.8	S	
<i>Holtermannia corniformis</i> JCM1743	725	>99.8	S	
<i>Issatchenkia orientalis</i> IF01279	410	98.6	S	
<i>Issatchenkia scutulata</i> var. <i>exigua</i> JCM1829	210	>99.8	S	
<i>Issatchenkia scutulata</i> var. <i>scutulata</i> JCM1828	132	>99.8	S	
<i>Issatchenkia terricola</i> IF00933	249	>99.8	S	
<i>Issatchenkia terricola</i> IF01907	466	>99.8	S	
<i>Kloeckera apiculata</i> IF00865	10.6	41.9	S	
<i>Kloeckera japonica</i> IF00151	59.6	91.2	S	

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
Kluyveromyces lactis var. lactis IF01267	878	77.0 S
Kluyveromyces marxianus CBS834	611	94.1 S
Kluyveromyces thermotolerans IF00662	3120	2.94 S
Kluyveromyces thermotolerans IF01050	1240	98.2 S
Kluyveromyces thermotolerans IF01674	2320	40.5 S
Kluyveromyces thermotolerans IF01779	1560	86.7 S
Kluyveromyces thermotolerans IF01780	1690	94.6 S
Kluyveromyces thermotolerans IF01985	2040	15.3 S
Komagataella pastoris ATCC28485	221	85.5 S
Komagataella pastoris IF00948	111	58.9 S
Komagataella pastoris IF01013	454	65.3 S
Lipomyces tetrasporus IF010391	47.5	89.0 S
Lodderomyces elongisporus IF01676	32.3	64.9 S
Metschnikowia agaves IF010860	331	97.6 S
Metschnikowia australis IF010783	301	94.9 S
Metschnikowia bicuspidata var. bicuspidata IF01408	1200	15.8 S
Metschnikowia bicuspidata var. chathamia IF010785	888	4.66 S
Metschnikowia gruessii IF010788	672	31.0 S
Metschnikowia hawaiiensis IF010791	175	96.7 S
Metschnikowia lunata IF01605	1020	92.5 S
Metschnikowia reukaufii IF010798	84.6	35.1 S
Metschnikowia reukaufii IF01679	87.0	44.0 S
Metschnikowia reukaufii JCM2279	1370	54.9 S
Metschnikowia sp. IF01406	142	75.2 S
Metschnikowia zobellii IF010800	1030	33.8 S
Metschnikowia zobellii IF01680	2070	19.0 S
Ogataea minuta var. minuta IF00975	654	41.2 S
Ogataea minuta var. nonfermentans IF01473	267	81.1 S
Ogataea polymorpha IF01475	359	83.7 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
Pichia amylophila JCM1702	62.0	52.7 S
Pichia anomala IF00118	419	11.8 S
Pichia augusta ATCC26012	373	66.0 S
Pichia barkeri IF010714	636	>99.8 S
Pichia besseyi JCM1706	455	>99.8 S
Pichia bimundalis JCM3591	62.4	2.71 S
Pichia bispora JCM3590	8.65	9.57 S
Pichia canadensis JCM3597	183	52.1 S
Pichia castillae JCM10733	412	>99.8 S
Pichia delftensis IF010715	591	88.8 S
Pichia deserticola IF010716	950	>99.8 S
Pichia dryadoides IF01820	441	98.7 S
Pichia euphorbiiphila IF010717	572	75.1 S
Pichia fabianii JCM3601	123	93.9 S
Pichia fermentans JCM2189	100	>99.8 S
Pichia hampshirensis IF010719	332	>99.8 S
Pichia heedii JCM1833	30.9	>99.8 S
Pichia heimii IF01686	39.5	>99.8 S
Pichia inositovora JCM10736	92.8	90.0 S
Pichia jadinii JCM3617	91.8	>99.8 S
Pichia kluyveri var. cephalocereana IF010722	526	>99.8 S
Pichia kluyveri var. eremophila IF010723	286	>99.8 S
Pichia kluyveri var. kluyveri IF01165	282	98.4 S
Pichia media JCM10737	40.6	60.3 S
Pichia methanolica ATCC58403	431	67.4 S
Pichia methylivora IF010705	55.6	79.7 S
Pichia mexicana JCM1835	272	97.6 S
Pichia meyeriae IF010727	337	94.8 S
Pichia mississippiensis JCM1703	75.3	>99.8 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
<i>Pichia norvegensis</i> IF01694	352	91.6 S
<i>Pichia onychis</i> IF01682	147	82.1 S
<i>Pichia petersonii</i> IF01372	495	97.1 S
<i>Pichia pijperi</i> IF01290	300	92.4 S
<i>Pichia populi</i> IF010729	184	81.1 S
<i>Pichia pseudocactophila</i> IF010730	997	93.4 S
<i>Pichia quercuum</i> JCM3659	89.2	67.4 S
<i>Pichia rabaulensis</i> IF01643	135	88.9 S
<i>Pichia salicaria</i> JCM3653	65.5	91.6 S
<i>Pichia scolyti</i> JCM3654	16.8	>99.8 S
<i>Pichia segobiensis</i> JCM10740	105	90.4 S
<i>Pichia spartinae</i> JCM10741	198	>99.8 S
<i>Pichia strasburgensis</i> JCM3660	240	>99.8 S
<i>Pichia sydowiorum</i> JCM9455	197	55.8 S
<i>Pichia tannicola</i> JCM8120	804	80.4 S
<i>Pichia wickerhamii</i> IF01278	867	79.4 S
<i>Rhodotorula aurantiaca</i> IF00754	142	98.3 S
<i>Rhodotorula fragaria</i> JCM3930	48.9	>99.8 S
<i>Rhodotorula glutinis</i> var. <i>dairenensis</i> IF00415	38.2	>99.8 S
<i>Rhodotorula graminis</i> JCM3775	27.4	>99.8 S
<i>Rhodotorula hordea</i> JCM3932	154	87.8 S
<i>Rhodotorula hylophila</i> JCM1805	223	95.0 S
<i>Rhodotorula ingeniosa</i> JCM9031	257	>99.8 S
<i>Rhodotorula javanica</i> JCM9032	149	>99.8 S
<i>Rhodotorula minuta</i> IF00387	1380	99.5 S
<i>Rhodotorula minuta</i> IF00715	458	>99.8 S
<i>Rhodotorula minuta</i> IF00920	1040	97.5 S
<i>Rhodotorula minuta</i> JCM3776	77.4	>99.8 S
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> IF00870	327	>99.8 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物	(mg/L)	(% e. e.)
	濃度	光学純度		
Rhodotorula muscorum JCM1697	126	>99.8	S	
Rhodotorula philyla JCM3933	471	91.0	S	
Rhodotorula pustula JCM3934	39.5	>99.8	S	
Saccharomyces cerevisiae IF00305	185	84.7	S	
Saccharomyces cerevisiae IF00565	996	80.0	S	
Saccharomyces cerevisiae JCM1818	450	86.6	S	
Saccharomyces ludwigii IF00798	588	74.3	S	
Saccharomyces fibuligera IF00105	885	71.5	S	
Saccharomyces fibuligera IF01744	2300	99.8	S	
Saccharomyces malanga IF01710	287	95.0	S	
Saccharomyces schoenii IF01579	697	>99.8	S	
Saccharomyces synnaedendra IF01604	253	>99.8	S	
Saitoella complicata IAM12963	61.4	>99.8	S	
Schizoblastosporion chiloense IF010841	348	54.3	S	
Schizosaccharomyces japonicus JCM8263	323	95.1	S	
Schizosaccharomyces octosporus IF010373	121	>99.8	S	
Schizosaccharomyces pombe IF01628	425	96.4	S	
Schizosaccharomyces pombe IF00344	639	99.2	S	
Sirobasidium magnum JCM6876	207	>99.8	S	
Sporidiobolus johnsonii IF06903	738	97.2	S	
Sterigmatomyces halophilus IF01488	506	>99.8	S	
Sterigmatosporidium polymorphum JCM6902	10.8	>99.8	S	
Torulaspora delbrueckii CBS1146	561	52.5	S	
Tremella aurantia JCM11327	436	98.4	S	
Tremella encephala JCM11329	97.7	>99.8	S	
Tremella foliacea JCM11330	427	86.4	S	
Trichosporon domesticum JCM9580	414	>99.8	S	
Trichosporon laibachii JCM9934	511	>99.8	S	
Trichosporon montevideense JCM9937	562	>99.8	S	

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e. e.)
<i>Trichosporon mucoides</i> JCM9939	178	>99.8 S
<i>Trichosporon</i> sp. IF0116	208	83.9 S
<i>Trichosporonoides megachiliensis</i> CBS567.85	1090	92.9 S
<i>Trichosporonoides oedocephalis</i> CBS568.85	1060	89.6 S
<i>Trigonopsis variabilis</i> CBS1040	37.8	70.2 S
<i>Trigonopsis variabilis</i> CBS4069	120	88.4 S
<i>Trigonopsis variabilis</i> IF00671	6.75	>99.8 S
<i>Waltomyces lipofer</i> IF01288	188	71.4 S
<i>Wickerhamiella domercqiae</i> IF01857	9.59	>99.8 S
<i>Williopsis californica</i> JCM3600	91.6	>99.8 S
<i>Williopsis californica</i> JCM3605	70.9	>99.8 S
<i>Williopsis mucosa</i> JCM6809	100	97.5 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>mrankii</i> JCM3614	329	96.1 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>sargentensis</i> IF01826	319	99.1 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> IF010697	326	97.9 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM1826	339	98.0 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM3594	150	97.6 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM3595	131	96.2 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM3596	68.0	67.0 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM3623	182	98.6 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM3624	206	98.4 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>saturnus</i> JCM9398	644	98.1 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>suaveolens</i> IF010698	153	97.7 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>subsufficiens</i> JCM3625	489	91.1 S
<i>Williopsis saturnus</i> var. <i>subsufficiens</i> JCM3626	363	91.4 S
<i>Yamadazyma farinosa</i> IF00193	25.3	24.6 S
<i>Yamadazyma farinosa</i> IF010061	82.1	60.0 S
<i>Yamadazyma haplophila</i> IF00947	573	94.8 S
<i>Yarrowia lipolytica</i> ATCC8661	52.8	>99.8 S

表1 (つづき)

菌株	生成物	生成物
	濃度 (mg/L)	光学純度 (% e.e.)
Yarrowia lipolytica IF01209	87.5	>99.8 S
Yarrowia lipolytica IF01548	41.2	94.9 S

実施例4 (3S) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの合成

1 Lのフラスコに実施例3の手法で得られた(3S) - 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステル50 g(純度95%)および40%メチルアミン-メタノール溶液312.5 mlを仕込み、室温にて3.5時間反応した。次に減圧下で濃縮し、45.96 gの粗(3S) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの結晶を得た(収率93%、純度89%)。粗結晶のうち9.16 gをトルエン/メタノール混合溶媒にて再結晶を行い、6.69 gの精製(3S) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドを得た(純度99%)。

この化学純度は、以下の条件による高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

MCI-Gel ODS 15 cm (三菱化学社製) 40°C

アセトニトリル: 50 mM酢酸アンモニウム水溶液 = 50 : 50 (0.4 ml/min)

検出波長 UV 230 nm

また、光学純度は、以下の条件による高速液体クロマトグラフィーにより決定し、99.9%eeであった。

Chiral CD-Ph (資生堂社製) 30°C

アセトニトリル: 0.1 M NaClO₄水溶液 = 20 : 80 (0.3 ml/min)

検出波長 UV 230 nm

また、上記実施例3において、標品として得られたラセミ体の3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルをアミド化して得られるラセミ体の3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドを標準として上記条件で分析し、得られた2つのピーク(図4の保持時間28分および32分のピーク)の旋光性を分析することにより、(R)一体(図4の保持時間32分)および(S)一体の3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミド(図4の保持時間28分)のピークを同定した。本実施例4で得られた結晶を分析したところ、(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドと同じ検出時間にピークが生じていることが確認された。

また、本実施例4により得られた結晶は、NMRより3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドであると解析した(図6)。

¹H-NMR(CDC₁₃) δ 2.67(d, 2H, J=6Hz)、2.82、2.83(s, 3H、メチルアミド基由来の回転異性体)、4.40(br, 1H)、5.36(t, 1H, J=6Hz)、5.75-5.90(br, 1H)、6.92-6.98(m, 1H)、7.22-7.26(m, 2H)

実施例5 (3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの合成

10mLのフラスコにトリエチルアミン1.10g(10.9mmol)および乾燥DMF0.2mLを仕込み、次いで氷冷下にギ酸0.50g(10.9mmol)およびRuC1(p-cymene)(SS-TsDPEN)7mg(0.01mmol)を加え、最後に製造例5で得られたN-メチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド0.20g(1.09mmol)を加えて、40°Cにて10時間攪拌した。反応後、5%塩酸を加えてpH1として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して0.16gの(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドを得た(収率80%)。

また、光学純度は、上記実施例4と同様の方法により決定し、97.0%eeであった。

実施例6 (3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドの合成

クロマト精製を行わない以外は実施例1に準じて得られた粗(3S)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド(純度97.7重量%、97.5%ee)をメタノール48mlに溶解し、これに室温下、40%メチルアミン-メタノール溶液27.5gを加え、室温にて一晩攪拌した。次に減圧下に内容物を57gにまで濃縮後、トルエン220mlを加えて減圧下、内温70°Cにて内容物を197gにまで濃縮した。次にこの溶液を25°Cまで徐冷晶析させ、結晶を濾過し、トルエン30mlで洗浄した後、減圧乾燥させて、19.5gの(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミドを得た(收率88%)。

また、光学純度は、実施例4と同様の方法により決定し、100%eeであった。

実施例7 (アルミニウム系還元剤を用いたアミドの還元)

500mlのフラスコに実施例6で得られた(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミド13g(100%ee)およびトルエン65mlを仕込み、内温45~60°Cにて、49%に調製したRed-A1トルエン溶液60.8gを滴下した。さらに内温50~55°Cにて4時間攪拌し、同温にて飽和食塩水63mlを滴下後、不溶物をセライト(商品名)濾過し、濾液を分液して有機相を62.5gまで減圧濃縮した。次に析出無機塩を濾去し、濾液を36gまで減圧濃縮したものを20°Cに冷却し晶析させ、さらにn-ヘプタン70mlを加えて5°Cにて0.5時間熟成後、濾過、n-ヘプタンおよびジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して、8.4gの(3S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを得た(收率70%)。

この化学純度は、以下の条件による高速液体クロマトグラフィーにより決定し、100%であった。

L-カラム（杉山商事） 40°C

アセトニトリル：50 mM酢酸アンモニウム水溶液 = 30 : 70 (0.6 mL/min)

検出波長 UV 230 nm

また、光学純度は、以下の条件による高速液体クロマトグラフィーにより決定し、100% eeであった。

Chiral CD-Ph (資生堂社製) 35°C

アセトニトリル：0.1 M NaClO₄水溶液 = 40 : 60 (0.5 mL/min)

検出波長 UV 230 nm

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.93 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 5.15 (td, 1H, J = 3 Hz, 8 Hz), 6.95 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 6.2 Hz)

実施例8 (アルミニウム系還元剤を用いたアミドの還元)

200 mLのナス型フラスコに室温で(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオンアミド(光学純度 > 99.5% ee) 5.0 g およびトルエン 26 mL を仕込んだ。75 wt % ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライドのトルエン溶液 18.3 g をトルエンで希釈して 50 wt % としたものを、反応液に 50°C で 10 分かけて滴下し、2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、11% 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL を添加し、有機層と水層を分離した。水層を 10 mL のトルエンで 2 度抽出した後、有機層を一つにまとめ、そこに L- (+) - 酒石酸 404 mg および飽和食塩水 10 mL を添加し、20 分間攪拌した。混合液を分液後、有機層を濃縮し、褐色の油状物質 4.27 g を得た。この油状物質に含まれるアルミニウムの量を ICP-AES 定量法により測定したところ、5 ppm 以下であった。

トルエン 30 ml にこの油状物質を溶解させ、活性炭 0.3 g を加えて 30 分間攪拌、その後活性炭を濾別した。溶液を濃縮後、トルエン 7 ml を加え室温で攪拌し、生じた淡黄色結晶を濾過、トルエン 4 ml で洗浄、減圧下で乾燥し、(1S) - 3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール 1.88 g (収率 41%)を得た。

この化学純度及び光学純度は実施例 6 と同様にして決定し、それぞれ、化学純度 100%、光学純度 > 99.5% ee であった。

さらに、この結晶に含まれるアルミニウムの量を測定したところ、5 ppm 以下であった。

精製例 1

アルミニウム含有量が 230 ppm である (1S) - 3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (光学純度 > 99.5% ee) の淡黄色結晶 100 mg を水 3 ml に溶解させ、そこに L- (+) - 酒石酸 18 mg を加え室温で攪拌した。反応液に 25% 水酸化ナトリウム水溶液数滴および塩化ナトリウムを加え、トルエン 10 ml で 2 度抽出した。有機層を濃縮し、97 mg の淡黄色結晶 (光学純度 > 99.5% ee) を回収した。この結晶に含まれるアルミニウムの量を実施例 8 と同様に測定したところ、5 ppm 以下であった。

精製例 2

アルミニウム含有量が 230 ppm である (1S) - 3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (光学純度 > 99.5% ee) の淡黄色結晶 100 mg を水 3 ml に溶解させ、そこにエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 22 mg を加え室温で攪拌した。反応液に 25% 水酸化ナトリウム水溶液数滴および塩化ナトリウムを加え、トルエン 10 ml で 2 度抽出した。有機層を濃縮し、98 mg の淡黄色結晶 (光学純度 > 99.5% ee) を回収した。この結晶に含まれるアルミニウムの量を実施例 8 と同様に測定したところ、5 ppm 以下であった。

実施例9 (ホウ素系還元剤を用いたアミドの還元)

冷却管を付けたナスフラスコに、(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミド(光学純度>99.5%ee、1.50g, 8.1mmol)、97%水素化ホウ素ナトリウム(0.735g, 19.4mmol)、テトラヒドロフラン(9.9ml)を仕込み、室温にてヨウ素(2.06g, 8.1mmol)のテトラヒドロフラン(5.1ml)溶液を20分かけてゆっくりと滴下し、滴下終了後、加熱環流を4時間行った。反応終了後、反応液を氷冷し、2-ブタノン(7.5ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加え、内温64°Cで、20分加熱後に実施例7と同様の条件で液体クロマトグラフィーにて分析を行った結果、原料の転化率は99%、目的物である(1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの収率は91%(光学純度>99.5%ee)であった。

実施例10 (ホウ素系還元剤を用いたアミドの還元)

2Lコルベンに1.03MのBH₃テトラヒドロフラン溶液を316.2mL(基質の2倍モル量)を添加し氷冷した。次に(3S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-チエニル)プロピオニアミド31.44g(純度95.9%、>99.9%ee)をテトラヒドロフラン235.8mLに溶解させ、内温が2~5°Cとなるようゆっくり滴下した。次に、昇温して加熱還流を3時間行った。反応は実施例7と同様の条件で液体クロマトグラフィーで追跡し、反応終了後、氷冷をして、水628.8mLを内温15°C以下となるようゆっくり滴下した。この時の反応液のpHは9であった。さらに続けて、酢酸9.81gを氷冷下添加した。添加終了後のpHは5であった。

15分ほど攪拌してから、副生成物を除去するためにpHを25%NaOH水で8付近に調整した後に、トルエン551mLで溶媒置換してから水層をトルエン551mLで2回抽出をした。

尚、この時のpHは高すぎると副生成物と一緒に目的物まで多量に抽出されて

くるので、通常、pH 6.5~9、好ましくは pH 7~8.5 の範囲に調整してから抽出を行うのがよい。

さらに抽出後の水層に 28% アンモニア水を加えて pH 11 程度に調整してから酢酸エチルを用いて目的生成物を抽出し、乾燥、濃縮して (1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (>99.9% ee) を 17.4 g 得た。

このように副生物を除去した後は、目的生成物を効率よく抽出するために液の pH を高くした方が良く、通常、pH 11 程度以上で行うのがよい。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.93 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 5.15 (td, 1 H, J = 3 Hz, 8 Hz), 6.95 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H, J = 6.2 Hz)

参考例 2

(1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (97% ee) 0.05 g を 20°C で 35% 塩酸を加えたテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させ(系内の pH = 約 1)、30 分攪拌すると、光学純度が 75% ee であった。

参考例 3

(1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (97% ee) 0.05 g を 20°C で 酢酸を加えたテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させ(系内の pH = 約 3)、48 時間攪拌すると、光学純度が 95% ee であった。

参考例 4

(1S)-3-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール (96.6% ee) 0.05 g を 20°C で pH = 4.0 の緩衝液を加えたテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させ、48 時間攪拌すると、光学純度が 96.6% ee であった。

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、

2002年3月19日出願の日本特許出願（特願2002-076168）、

2002年4月30日出願の日本特許出願（特願2002-129140）、

2002年5月16日出願の日本特許出願（特願2002-141145）、

2002年8月5日出願の日本特許出願（特願2002-227401）、

2002年8月5日出願の日本特許出願（特願2002-227402）、

2002年8月6日出願の日本特許出願（特願2002-228495）、

2002年9月13日出願の日本特許出願（特願2002-267617）、

2002年10月31日出願の日本特許出願（特願2002-317857）、

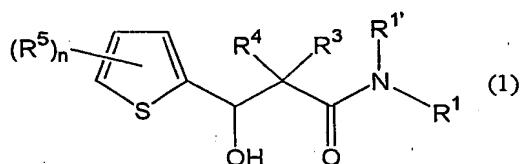
に基づくものであり、その内容はここに参考として取り込まれる。

<産業上の利用可能性>

本発明方法により、医薬等の合成中間体として有用なチオフェン環含有光学活性アルコールを、高収率、高光学収率で得ることができる。

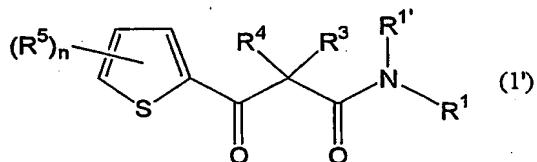
請求の範囲

1. 下記一般式 (1)

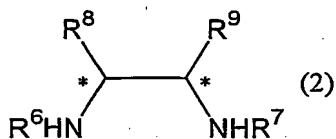


(式中、R¹及びR^{1'}は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基を示し（ここで、R³とR⁴が一体となって炭素環を形成していてもよい）、R⁵は、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアルコキシ基を示し、nは0～3の整数を示す。）で表される3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニアミド。

2. 下記一般式 (1')



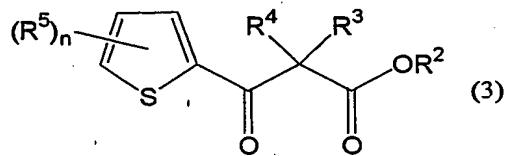
(式中、R¹、R^{1'}、R³、R⁴、R⁵及びnは、前記と同義である。）で表されるβケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び下記一般式(2)



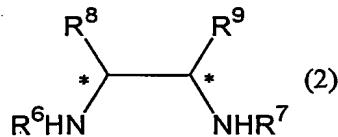
(式中、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アシル基、

カルバモイル基、チオアシル基、チオカルバモイル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示し、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。ここで、R⁸とR⁹は互いに結合し環を形成しても良い。また、*は不斉炭素を示す。)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下、不斉還元することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の化合物の製造方法。

3. 下記一般式 (3)



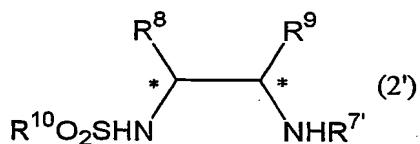
(式中、R²は、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、R³、R⁴、R⁵及びnは、前記と同義である。)で表されるβケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び下記一般式 (2)



(式中、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アシル基、カルバモイル基、チオアシル基、チオカルバモイル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示し、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。ここで、R⁸とR⁹は互いに結合し環を形成しても良い。また、*は不斉炭素を示す。)で表される不斉配位子より構成される触媒の存在下、もしくは、カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有す

る微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いて、不斉還元した後に、 R^1R^1' , NH (R^1 及び R^1' は前記と同義である。)で表されるアミン類と反応させ、アミド化することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の化合物の製造方法。

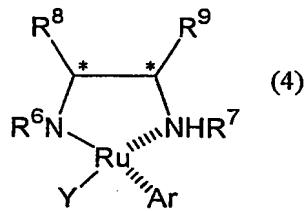
4. 不斉配位子が、下記一般式 (2')



(式中、 R^7 は、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、 R^{10} は、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を示し、 R^8 及び R^9 は、前記と同義である。*は不斉炭素を示す。)で表される化合物であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第3項に記載の製造方法。

5. 周期律表第8族又は第9族金属化合物がルテニウム化合物であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第3項に記載の製造方法。

6. 不斉触媒が下記一般式 (4)



(式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、前記と同義であり、Yは水素原子又はハロゲン原子を示し、Arは置換基を有していても良いアリール基を示す。また、*は不斉炭素を示す。)で表される化合物であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第3項に記載の製造方法。

7. 周期律表第8族又は第9族金属化合物及び不齊配位子より構成される触媒の存在下、不齊還元するに当たり、水素供与体の共存下で行うことを特徴とする請求の範囲第2項又は第3項に記載の製造方法。

8. カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物が、アンブロジオザイマ(Ambroziozyma)属、アルスロバクター(Arthrobacter)属、ブレッタノマイセス(Brettanomyces)属、ブレビバクテリウム(Brevibacterium)属、ブレラ(Bullera)属、キャンディダ(Candida)属、シテロマイセス(Citeromyces)属、コリネバクテリウム(Corynebacterium)属、クリプトコッカス(Cryptococcus)属、シストフィロバシディウム(Cystofilobasidium)属、デバリオマイセス(Debaryomyces)属、デッケラ(Dekkera)属、エンドマイセス(Endomyces)属、エクソフィアラ(Exophiala)属、フェロマイセス(Fellomyces)属、フィロバシディウム(Filobasidium)属、ハンセンニアスボラ(Hanseniaspora)属、ホルタマニア(Holtermannia)属、イサチエンキア(Issatchenkia)属、クロエケラ(Kloeckera)属、クリベロマイセス(Kluyveromyces)属、コダマエア(Kodamaea)属、コマガタエラ(Komagataella)属、ロイコスポリディウム(Leucosporidium)属、リポマイセス(Lipomyces)属、ロデロマイセス(Lodderomyces)属、メツニコヴィア(Metschnikowia)属、オガタエア(Ogataea)属、パエニバチルス(Paenibacillus)属、ピキア(Pichia)属、ロドトルラ(Rhodotorula)属、サッカロマイセス(Saccharomyces)属、サッカロマイコプシス(Saccharomycopsis)属、サイトエラ(Saitoella)属、シゾサッカロマイセス(Shizosaccharomyces)属、シロバシディウム(Sirobasidium)属、スボリディオボラス(Sporidiobolus)属、ステリグマトマイセス(Sterigmatomyces)属、ステリグマトスボリディウム(Sterigmatosporidium)属、トルラスピラ(Torulaspora)属、トレメラ(Tremella)属、トリコスボロン(Trichosporon)属、トリコスボロノイデス(Trichosporonoides)属、トリゴノプシス(Trigonopsis)属、ワルトマイセス(Waltomyces)属、ウィケラミエラ(Wickerhamiella)属、ウィリオプシス属(Williopsis)、ヤマダジマ(Yamadazyma)属及びヤロヴィア(Yarrowia)属からなる。

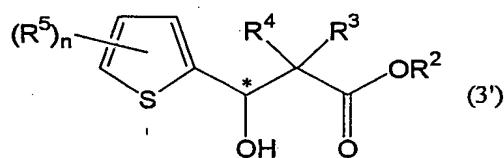
る群より選ばれる微生物であることと特徴とする請求の範囲第3項に記載の製造方法。

9. カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物が、アルスロバクター(Arthrobacter)属、キャンディダ(Candida)属、クリプトコッカス(Cryptococcus)属、クロエケラ(Kloeckela)属、コダマエア(Kodamaea)属、ロイコスポリディウム(Leucosporidium)属、メツニコヴィア(Metschnikowia)属、パエニバチルス(Paenibacillus)属、ピキア(Pichia)属及びサッカロマイセス(Saccharomyces)属からなる群より選ばれる微生物であることと特徴とする請求の範囲第8項に記載の製造方法。

10. カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物が、アンブロジオザイマ(Ambroziozyma)属、ブレッタノマイセス(Brettanomyces)属、ブレビバクテリウム(Brevibacterium)属、ブレラ(Bullera)属、キャンディダ(Candida)属、シテロマイセス(Citeromyces)属、コリネバクテリウム(Corynebacterium)属、クリプトコッカス(Cryptococcus)属、シストフィロバシディウム(Cystofilobasidium)属、デバリオマイセス(Debaryomyces)属、デッケラ(Dekkera)属、エンドマイセス(Endomyces)属、エクソフィアラ(Exophiala)属、フェロマイセス(Fellomyces)属、フィロバシディウム(Filobasidium)属、ハンセンiaspora(Hanseniaspora)属、ホルタマニア(Holtermannia)属、イサチエンキア(Issatchenkovia)属、クレッケラ(Kloeckera)属、クリベロマイセス(Kluyveromyces)属、コマガタエラ(Komagataella)属、リポマイセス(Lipomyces)属、ロデロマイセス(Lodderomyces)属、メツニコヴィア(Metschnikowia)属、オガタエア(Ogataea)属、ロドトルラ(Rhodotorula)属、サッカロマイセス(Saccharomyces)属、サッカロマイコプシス(Saccharomycopsis)属、サイトエラ(Saitoella)属、シゾサッカロマイセス(Shizosaccharomyces)属、シロバシディウム(Sirobasidium)属、スボリディオボラス(Sporidiobolus)属、ステリグマトマイセス(Sterigmatomyces)属、ステリグマトスボリディウム

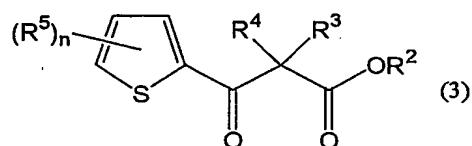
(*Sterigmatosporidium*) 属、トルラスボラ (*Torulaspora*) 属、トレメラ (*Tremella*) 属、トリコスボロン (*Trichosporon*) 属、トリコスボロノイデス (*Trichosporonoides*) 属、トリゴノプシス (*Trigonopsis*) 属、ワルトマイセス (*Waltomyces*) 属、ウィケラミエラ (*Wickerhamiella*) 属、ウィリオプシス属 (*Williopsis*)、ヤマダジマ (*Yamadazyma*) 属及びヤロヴィア (*Yarrowia*) 属からなる群より選ばれる微生物であることと特徴とする請求の範囲第 8 項に記載の製造方法。

11. 下記一般式 (3')

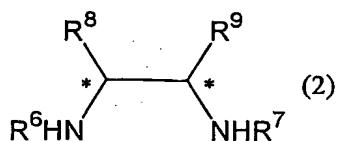


(式中、R²、R³、R⁴、R⁵及びnは前記と同義である。また、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性な3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エステル化合物。

12. 下記一般式 (3)



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵及びnは、前記と同義である。)で表されるβケトカルボニル化合物を、周期律表第8族又は第9族金属化合物及び下記一般式 (2)



(式中、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、前記と同義である。また、*は不斉炭素を示す。)で示される不斉配位子より構成される触媒の存在下、もしくは、カルボニル基を立体選択的に還元する能力を有する微生物の菌体、該菌体処理物及び／又は培養液を用いて、不斉還元することを特徴とする請求の範囲第11項に記載の化合物の製造方法。

13. 請求の範囲第1項に記載の化合物のカルボニル基を還元し、光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類を製造する方法であつて、還元反応終了後の処理をpH4以上で行うことを特徴とする光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法。

14. 請求の範囲第13項に記載の製造方法において、カルボニル基の還元反応をアルミニウム系還元剤で行い、得られる光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類含有液を水溶性キレート剤と接触させる工程を有することを特徴とする光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法。

15. 水溶性キレート剤が、ヒドロキシカルボン酸類又はアミノポリカルボン酸類であることを特徴とする請求の範囲第14項に記載の製造方法。

16. 不純物アルミニウム含有量が、0.001ppm～500ppmの範囲内であることを特徴とする3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類。

17. 請求の範囲第13項に記載の製造方法において、カルボニル基の還元反応をボラン系還元剤で行い、該還元反応で生成する含ホウ素化合物を、ケトン類の存在下、加水分解する工程を有することを特徴とする光学活性3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類の製造方法。

18. ケトン類が、沸点が 120 以下のものであることを特徴とする請求の範囲第 17 項に記載の製造方法。

19. 請求の範囲第 13 項～第 18 項に記載の方法で得られる光学活性 3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール類をさらに水酸基の保護反応に供することを特徴とする光学活性 3-アミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール誘導体の製造方法。

図 1

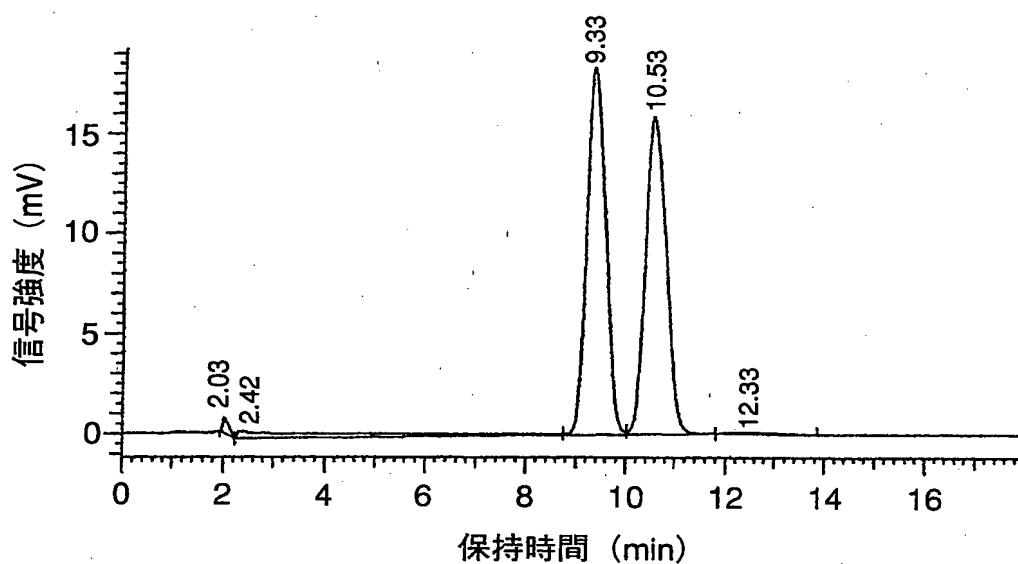


図 2

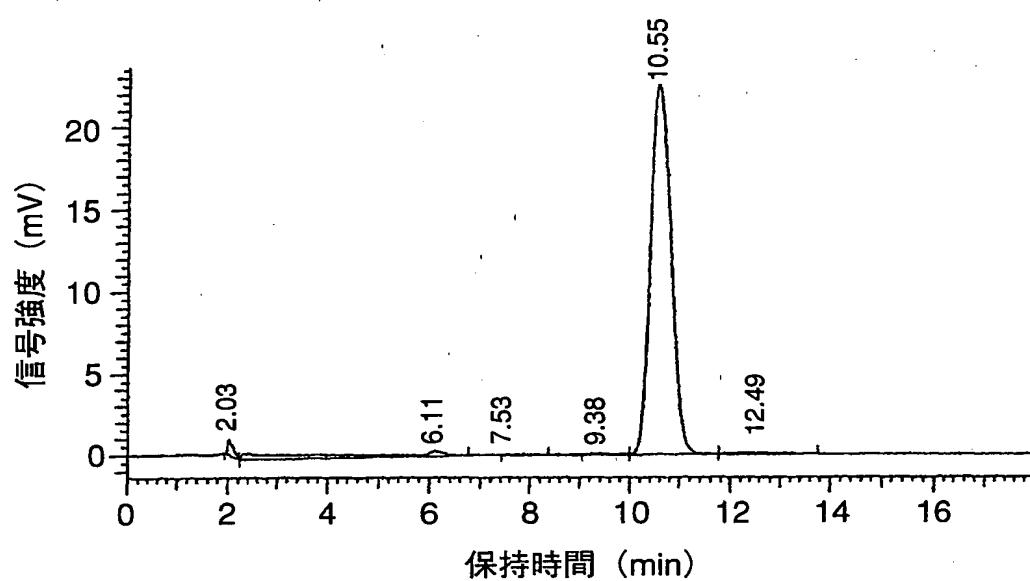


図 3

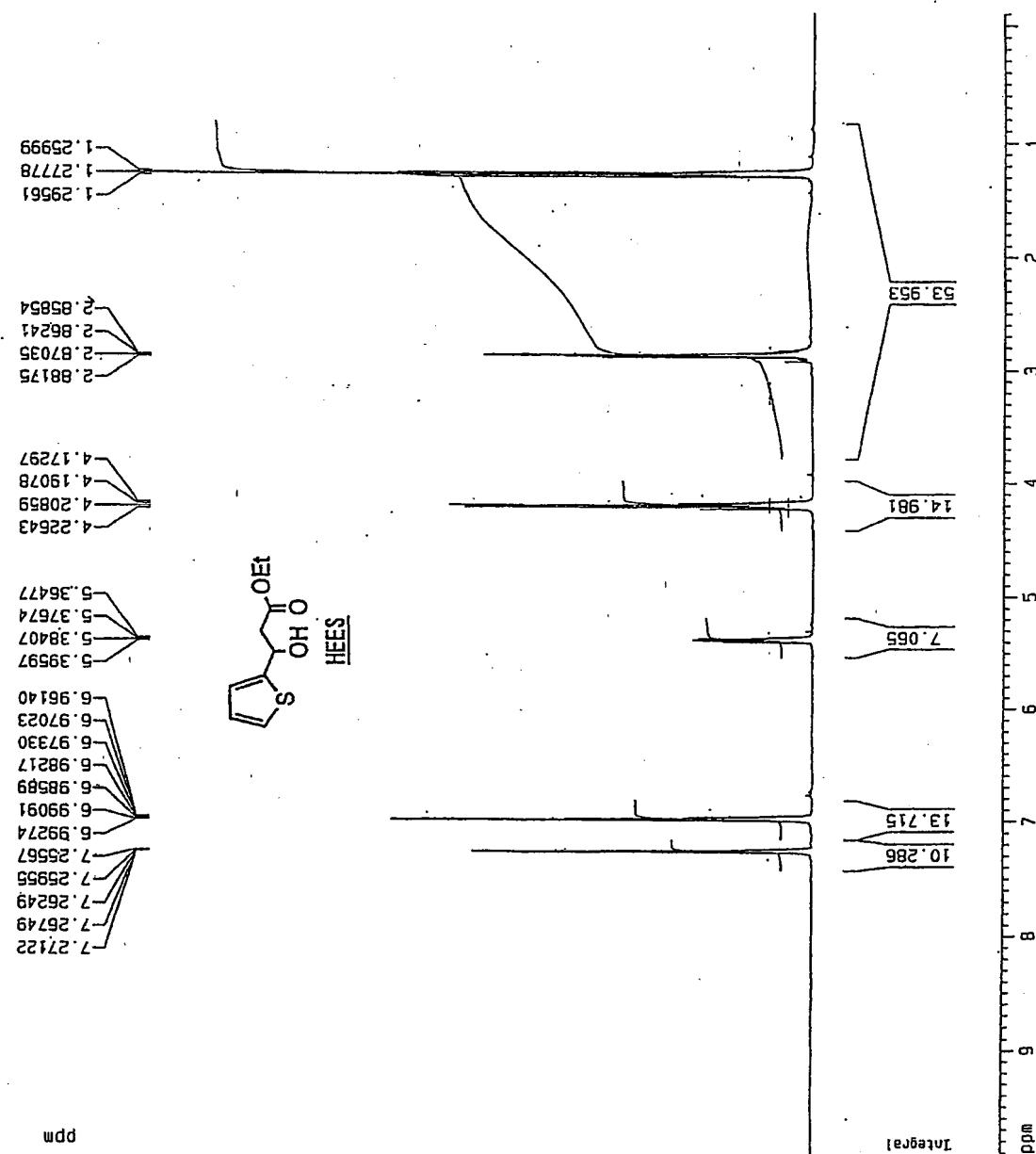


図 4

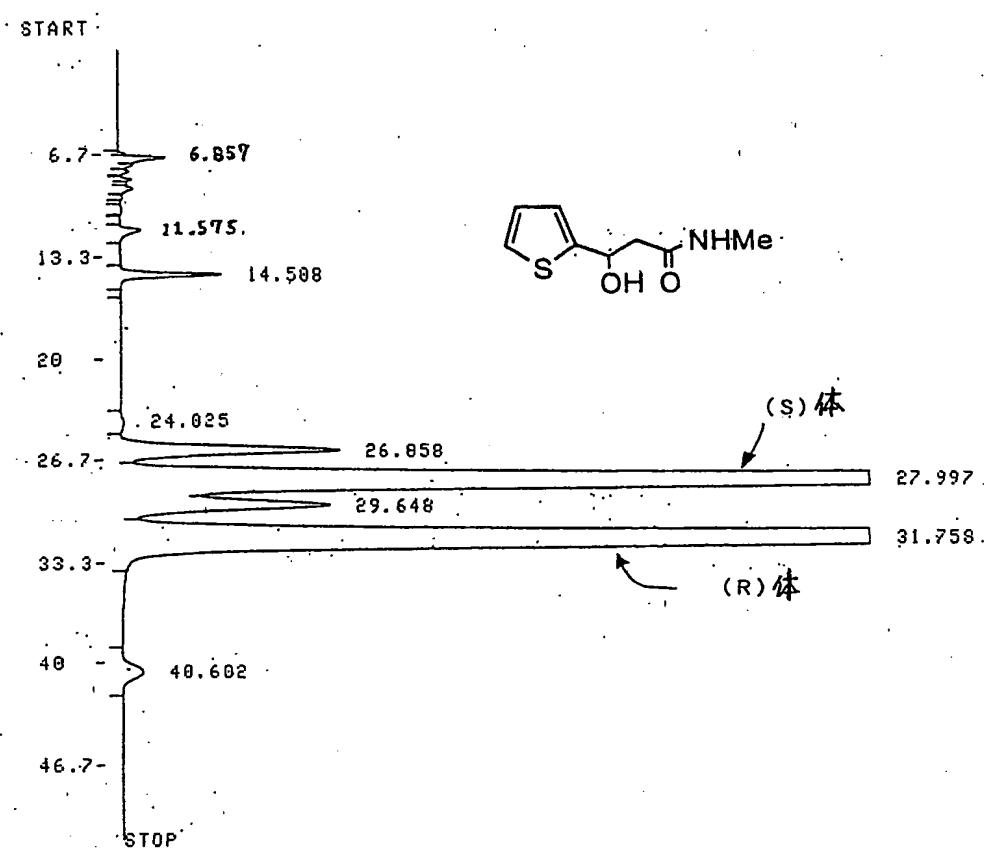


図 5

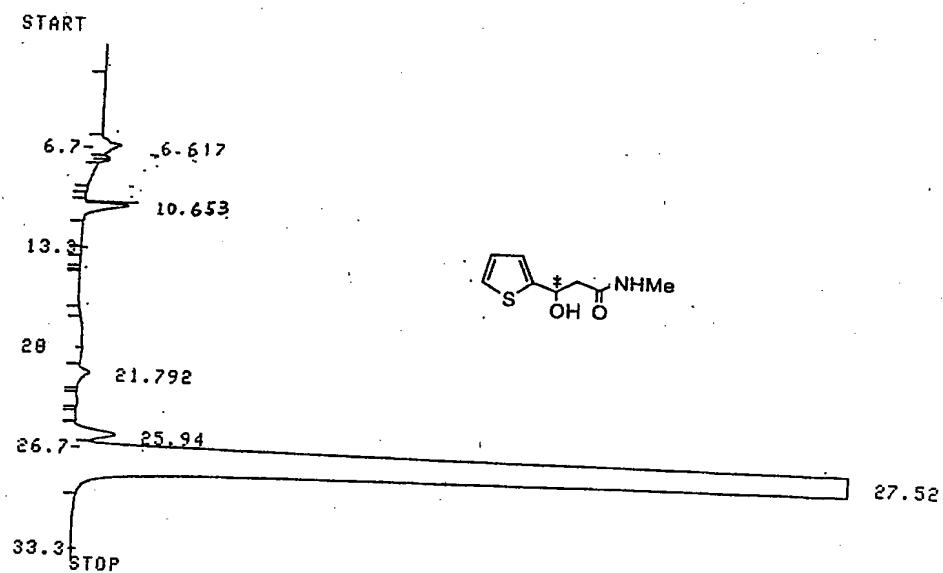
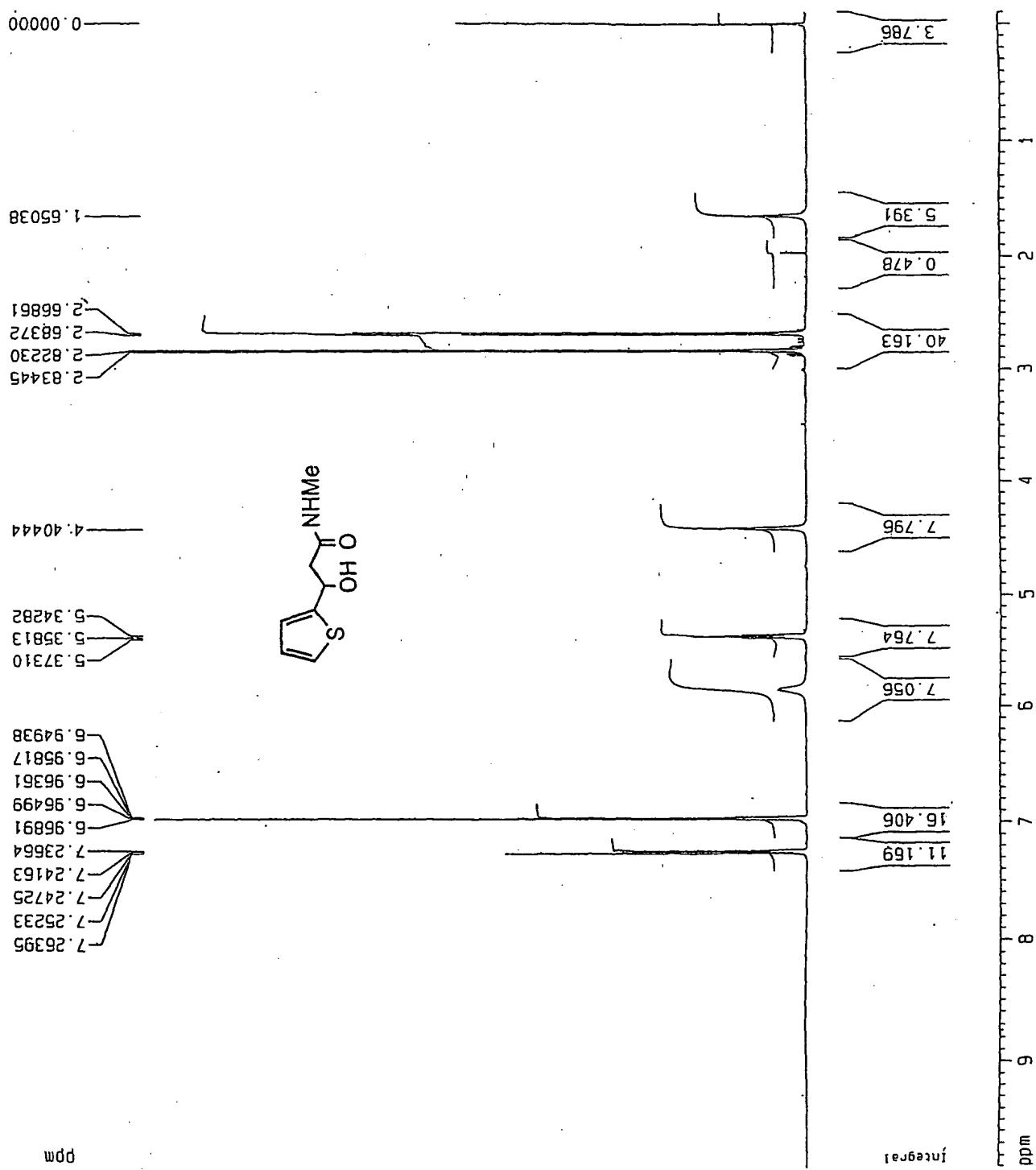


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D333/24, 333/20, C12P17/00, B01J31/18//C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D333/24, 333/20, C12P17/00, B01J31/18, C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	EP 650965 A1 (LILLY ELI & CO.), 03 May, 1995 (03.05.95), & US 5362886 A & ZA 9407839 A & CA 2133899 A & AU 9475720 A & FI 9404773 A & CN 1109470 A & US 5491243 A & IL 111188 A & NO 9403825 A & BR 9404045 A & JP 7-188065 A & HU 68943 A	1-15, 17, 18 16, 19
A X	EP 457559 A2 (LILLY ELI & CO.), 21 November, 1991 (21.11.91), & CA 2042346 A & HU 57760 A & FI 9102280 A & JP 4-226948 A	1-15, 17, 18 16, 19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 May, 2003 (20.05.03)

Date of mailing of the international search report
03 June, 2003 (03.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03170

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	EP 273658 A1 (LILLY ELI & CO.), 06 July, 1988 (06.07.88), & AU 8782660 A & DK 8706648 A & ZA 8709472 A & SU 1598865 A & IL 84863 A & CA 1302421 A & JP 63-185946 A & HU 47561 A & US 4956388 A & US 5023269 A	1-15, 17, 18 16, 19
A X	EP 571685 A1 (NOVO NORDISK A/S), 01 December, 1993 (01.12.93), (Family: none)	1-15, 17, 18 16, 19
X	WO 91/16889 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 14 November, 1991 (14.11.91), & AU 9179029 A & EP 528957 A1 & JP 5-507082 A	11
X	EP 562343 A1 (BASF A.-G.), 29 September, 1993 (29.09.93), & DE 4209616 A & US 5294731 A	11
X	JP 59-163382 A (INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH), 14 September, 1984 (14.09.84), (Family: none)	11, 12
X	JP 63-63398 A (INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH), 19 March, 1988 (19.03.88), (Family: none)	11, 12
X	Tetrahedron Lett., (1986), 27(43), p.5241-4	11, 12
X	Chem. Pharm. Bull., (1984), 32(4), p.1619-23	11, 12
X Y	Tetrahedron Lett., (1995), 36(27), p.4801-4	11 12
X Y	Tetrahedron, (2001), 57(13), p.2563-8	11 12
X Y	C.R.Acad.Sci.Paris, t.2, Serie IIc, (1999), 2(3), pages 175 to 179	11 12
Y	JP 2001-58999 A (NIPPON SODA CO.), 06 March, 2001 (06.03.01), (Family: none)	12
Y	JP 2001-199928 A (MITSUBISHI CHEM. CORP.), 24 July, 2001 (24.07.01), (Family: none)	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03170

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2002/187961 A1 (ALLERGAN SALES INC.), 12 December, 2002 (12.12.02), WO 03/37433 A1	11

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int.Cl' C07D333/24, 333/20, C12P17/00, B01J31/18 // C07B53/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int.Cl' C07D333/24, 333/20, C12P17/00, B01J31/18, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A X	EP 650965 A1(LILLY ELI & CO.) 1995.05.03 & US 5362886 A & US 5491243 A & ZA 9407839 A & IL 111188 A & CA 2133899 A & NO 9403825 A & AU 9475720 A & BR 9404045 A & FI 9404773 A & JP 7-188065 A & CN 1109470 A & HU 68943 A	1-15, 17, 18 16, 19
A X	EP 457559 A2(LILLY ELI & CO.) 1991.11.21 & CA 2042346 A & FI 9102280 A & HU 57760 A & JP 4-226948 A	1-15, 17, 18 16, 19

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 05. 03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 273658 A1 (LILLY ELI & CO.) 1988.07.06 &	1-15, 17, 18
X	AU 8782660 A & DK 8706648 A & ZA 8709472 A & SU 1598865 A & IL 84863 A & CA 1302421 A & JP 63-185946 A & HU 47561 A & US 4956388 A & US 5023269 A	16, 19
A	EP 571685 A1 (NOVO NORDISK A/S) 1993.12.01 (ファミリーなし)	1-15, 17, 18
X		16, 19
X	WO 91/16889 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1991.11.14 & AU 9179029 A & EP 528957 A1 & JP 5-507082 A	11
X	EP 562343 A1 (BASF A.-G.) 1993.09.29 & DE 4209616 A & US 5294731 A	11
X	JP 59-163382 A (INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH) 1984.09.14 (ファミリーなし)	11, 12
X	JP 63-63398 A (INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH) 1988.03.19 (ファミリーなし)	11, 12
X	Tetrahedron Lett., (1986), 27(43), p. 5241-4	11, 12
X	Chem. Pharm. Bull., (1984), 32(4), p. 1619-23	11, 12
X	Tetrahedron Lett., (1995), 36(27), p. 4801-4	11
Y		12
X	Tetrahedron, (2001), 57(13), p. 2563-8	11
Y		12
X	C. R. Acad. Sci. Paris, t. 2, Serie IIc, (1999), 2(3) p. 175-179	11
Y		12
Y	JP 2001-58999 A (NIPPON SODA CO.) 2001.03.06 (ファミリーなし)	12
Y	JP 2001-199928 A (MITSUBISHI CHEM. CORP.) 2001.07.24 (ファミリーなし)	12
PX	US 2002/187961 A1 (ALLERGAN SALES INC.) 2002.12.12 & WO 03/37433 A1	11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)